

Bestimmung der orthonasalen und retronasalen Wahrnehmungsschwelle für Kohlendioxid bei Nasen- und Mundatmung bei Normalpersonen

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät der

Friedrich – Schiller – Universität Jena

von Johannes Melzner

Geboren am 09.04.1984

Gutachter:

- 1) Prof. Dr. med. Hilmar Gudziol (Universität Jena)
- 2) PD Dr. med. Wolfgang Bischof (Universität Jena)
- 3) Prof. Dr. med. Thomas Hummel (Universität Dresden)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.12.2011

Abkürzungsverzeichnis

AML	Ascending Method of Limits
ASIC	Asic Sensing Ion Channel
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
cATP	Zyklisches Adenosintriphosphat
C	Control
CCRC	Connecticut Clinical Research Center
CCSIT	Cross-Cultural Smell Identification Test
CO ₂	Kohlendioxid
CSEP	Chemosensible evoked Potentials
D	Dilution
E ₁	Absaugventil der riechenden Luft
E ₂	Absaugventil der nicht riechenden Luft
EX	Expiration
GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
IN	Inspiration
KA	Karboanhydrase
KST	Klassische Schwellentheorie
l/min	Liter pro Minute
lpm	Liter pro Minute
ME	Main Exhaust
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N	Nasenstück
O	Odorant
OBP	odorant binding protein
OEP	Olfaktorisch evozierte Potentiale
OSMA	Orthonasale Stimulation bei Mundatmung
OSNA	Orthonasale Stimulation bei Nasenatmung
RSMA	Retronasale Stimulation bei Mundatmung
RSNA	Retronasale Stimulation bei Nasenatmung
p	Wahrscheinlichkeit

ppm	Parts per Million
RTX	Resiniferatoxin
SCC	Solitary Chemoreceptor Cell
SDI	Schwelle, Diskrimination, Identifikation
SDT	Signalentdeckungstheorie
STABW	Standardabweichung
TRPV1	Vanilloid-Rezeptor
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
Vol.-%	Volumenprozent

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Zusammenfassung	8
2 Einleitung	10
2.1 Anatomie der Nase	12
2.2 Physiologie des Riechens	14
2.2.1 Nasenatmung	15
2.2.2 Wahrnehmung von Duftstoffen	15
2.2.3 Wahrnehmung von Kohlendioxid	16
2.2.4 Der Riechstofftransport in der Nase	17
2.3 Riechprüfung	18
2.4 Methoden zur Schwellenbestimmung	20
3 Ziele	23
4 Methodik	24
4.1 Auswahl der Probanden	24
4.2 Das Olfaktometer	25
4.2.1 Aufbau und Funktionsprinzip des Olfaktometers	25
4.2.2 Festlegen der Klassen	26
4.3 Reizstoff	27
4.3.1 Auswahl des Reizstoffes	27
4.3.2 Ermittlung geeigneter Testkonzentration	28
4.3.3 Berechnung der CO ₂ -Konzentrationen	29
4.3.4 Einstellung der CO ₂ -Konzentrationen	30
4.3.5 Messung der CO ₂ -Konzentrationen	32
4.4 Versuchsdurchführung	33
4.4.1 Geräteaufbau	34
4.4.2 Gliederung der Versuche	34
4.4.3 Registrierung der Atmung	36
4.4.4 Reizapplikation	38
4.4.5 Versuchsprotokoll	38
4.4.6 Platzierung und Instruktion der Probanden	40
4.4.7 Schwellenbestimmung	42
4.5 Parametergewinnung	43
4.6 Statistik	45

5	Ergebnisse	46
5.1	Ergebnisse bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung	46
5.2	Ergebnisse bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung	54
5.3	Ergebnisse bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung	62
5.4	Ergebnisse bei retronasaler Reizung bei Mundatmung	70
5.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	77
6	Diskussion	80
6.1	Vergleich der Wahrnehmungsschwelle mit bisherigen Arbeiten zur Bestimmung der CO ₂ - Wahrnehmungsschwelle	80
6.2	Linearität zwischen Reizdauer und Wahrnehmungsschwelle.....	81
6.3	Diskussion der Versuchsdurchführung.....	82
6.4	Trigeminale Sensitivität bei Hyp- bzw. Anosmikern.....	84
6.5	Vergleich von ortho- mit retronasaler Wahrnehmungsschwelle	85
7	Abbildungsverzeichnis	87
8	Tabellenverzeichnis	91
10	Literaturverzeichnis	92
11	Danksagung	102
12	Lebenslauf	103
13	Ehrenwörtliche Erklärung	104

1 Zusammenfassung

Hintergrund

Der Riechsinn spielt für Tiere und Menschen eine wichtige Rolle. Die meisten Geruchstoffe besitzen eine olfaktorische und eine trigeminale Komponente. Es ist nur ein Gas bekannt, dass selektiv lediglich trigeminale Fasern erregt, das Kohlendioxid. Es ruft dabei typische Empfindungen wie „Brennen“, „Stechen“ oder ein „Kribbeln“ hervor. Bisher haben sich nur wenige Studien mit der Wahrnehmungsschwelle von Kohlendioxid beschäftigt.

Ziele

Da in der Literatur keine subtile Messung der CO₂-Wahrnehmungsschwelle bekannt ist, soll die orthonasale und retronasale CO₂-Wahrnehmungsschwelle bestimmt werden. Man nimmt an, dass die retronasale Schwelle höher ist als die orthonasale, da stark überschwellige Reize im vorderen Teil der Nase stärkere Empfindungen hervorrufen als im hinteren (Frasnelli et al. 2004). Des Weiteren wird vermutet, dass der Mensch Kohlendioxid erst oberhalb einer Konzentration von 4% wahrnimmt, weil er durch seine Ausatemluft ständig mit 4%igem CO₂ adaptiert. Deshalb soll die Schwelle während nasaler und oraler Atmung bestimmt werden. Während der oralen Atmung findet keine atmungsbedingte Adaptation auf die expiratorische CO₂-Konzentration statt.

Methode

An der Studie nehmen 24 gesunde, nichtrauchende normosmische Studenten (16 Frauen, 8 Männer; mittlerer SDI: 36,5) mit einem durchschnittlichen Alter von 24,6 Jahren (18–30 Jahre) teil. Die CO₂-Reize werden mit einem Olfaktometer (OM2s; Burghart, Wedel, Germany) appliziert. Indem die Reize in einen konstanten Fluss geruchloser, angefeuchteter und erwärmter Luft (36 °C, 80% relative Luftfeuchte, Gesamtfluss 8 l/min) eingebettet sind, werden begleitende somatosensorische Reize vermieden. Zur Kontrolle der Atmung ist das linke Nasenloch mit einem Differenzdruckmanometer (Sensing and Control, Honeywell Inc., Minneapolis, MN, USA) verbunden. Bei orthonasaler Reizung liegt ein Teflonschlauch im Vestibulum nasi, bei retronasaler Stimulation über dem weichen Gaumensegel im Nasenrachen. Die Versuche werden in folgender Reihenfolge durchgeführt.

- 1) Orthonasale Stimulation mit Nasenatmung (OSNA)
- 2) Orthonasale Stimulation mit Mundatmung (OSMA)
- 3) Retronasale Stimulation mit Nasenatmung (RSNA)
- 4) Retronasale Stimulation mit Mundatmung (RSMA)

Während der Reizapplikation halten die Probanden die Luft an. Es werden stets drei Reize (2 blanks, 1 CO₂-Reiz, Reizdauer 1s) dargeboten, die vom Versuchsleiter vorher angekündigt werden (Interstimulusintervall 40s). Der Proband muss entscheiden, welcher dieser drei Reize der CO₂-Reiz ist. Die Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle erfolgt mittels der Staircase-Methode. Es werden sieben Wendepunkte ermittelt, aus den letzten vier errechnet sich die Wahrnehmungsschwelle. An den Wendepunkten fünf und sieben geben die Probanden ihre Empfindungen an. Die statistische Analyse erfolgt mit einem gemischten Modell mit IBM® SPSS® 19.0 (IBM Corporation, Chicago, IL, USA).

Ergebnisse und Diskussion

Die statistische Auswertung ergibt, dass die Stimulationsart ($F = 8,251$; $p = 0,006$), nicht aber die Atmung oder die Interaktion zwischen beiden einen Einfluss auf das Ergebnis hat ($F = 3,668$; $p = 0,060$; $F = 0,423$; $p = 0,518$). Die Wahrnehmungsschwellen bei retronasaler Stimulation sind dabei niedriger (4,1 Vol.-%) als bei orthonasaler Stimulation (4,9 Vol.-%). Die ermittelten Wahrnehmungsschwellen sind aus methodologischen Gründen im Vergleich zu bisher durchgeführten Studien eher niedrig. In einigen Studien benutzen die Autoren nur Konzentrationen oberhalb von 10 Vol.-% CO₂. Probanden mit einer Schwelle unter 10 Vol.-% CO₂ gehen mit einem zugewiesenen fiktiven Wert in die statistische Berechnung ein (Frasnelli et al. 2010). Obwohl gezeigt wurde, dass die AML-Methode zu höheren Schwellenwerten führt (Linschoten et al. 2001), bzw. weniger gut reproduzierbar ist als die Staircase-Methode (Doty et al. 1995), nutzen andere Autoren diese immer noch zur Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle (Thürauf et al. 2002). Der Versuchsaufbau wurde in Anlehnung an die ortho- und retronasale Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen von rein olfaktorischen Duftstoffen gewählt (Heilmann und Hummel 2004). Die hier vorliegende Studie stellt heraus, dass das annähernd lineare Verhältnis zwischen Reizdauer und Intensitätsempfinden (Frasnelli et al. 2003, Wise et al. 2004) nicht nur für überschwellige sondern auch für schwellennahe Bereiche gilt. Im Gegensatz zu stark überschwelligen CO₂-Reizen (Frasnelli et al. 2004) scheinen CO₂-Konzentrationen im Bereich der Schwelle im Nasenrachen leichter detektierbar zu sein. Ein ähnliches Phänomen konnte im Mund und Oropharynx mit Capsaicin-Lösungen beobachtet werden (Rentmeister-Bryant und Green 1997). Vermutlich befindet sich im Nasenrachen eine zweite Verteidigungslinie für schwellennahe CO₂-Reize. Möglicherweise liegt der Grund in der nervalen Versorgung der Hinterwand des Nasopharynx durch den Nervus glossopharyngeus, dessen chemosensible Erregbarkeitsschwelle niedriger ist als die im trigeminalen Versorgungsgebiet.

2 Einleitung

Die chemischen Sinne sind entwicklungsgeschichtlich unsere ältesten Sinnessysteme. Bereits primitive einzellige Organismen sind in der Lage Änderungen der chemischen Zusammensetzung ihrer Umwelt wahrzunehmen. Im Laufe der Evolution wurden diese Sinne modifiziert und haben sich zum Teil spezialisiert. So verfügt auch der Mensch über eine Vielzahl von Chemorezeptoren, die zum Beispiel als Enterozeptoren den Kohlendioxidgehalt im Blut messen. Auch im Nasen-, Mund- und Rachenbereich befinden sich solche Chemorezeptoren. Diese spielen eine wichtige Rolle für den Riech- und Schmecksinn. Der Riechsinn reagiert auf Substanzen, die mit der Atmung an Rezeptoren der Nasenschleimhaut gelangen. Er zählt somit zu den exterozeptiven Sinnen. Für viele Tiere ist der Riechsinn von existentieller Bedeutung. Olfaktorische Reize sind dabei wichtig für die Nahrungsaufnahme, für die Orientierung in der Umwelt und steuern das Reproduktionsverhalten und die soziale Organisation. Darüber hinaus spielen das Vomeronasalorgan, der Nervus terminalis und solitäre chemosensorische Zellen bei Tieren eine wichtige Rolle bei der Geruchswahrnehmung (Finger et al. 2003).

Doch auch für Menschen hat der Riechsinn eine entscheidende Bedeutung. So konnten Studien zeigen, dass Embryonen bereits intrauterin olfaktorische Reize wahrnehmen (Valman und Pearson 1980). Trotzdem neigen wir dazu den Riechsinn zu unterschätzen. Erst wenn dieser versagt, wird uns bewusst wie wichtig er ist. Eine Untersuchung des Riechvermögens von 445 Personen zeigt, dass insgesamt 76% der Untersuchten irgendeine Riechstörung aufweisen (Santos et al. 2004). 30% sind Anosmiker. 37% der Personen mit Beeinträchtigung des Riechvermögens haben aufgrund dieser Einschränkung ein unangenehmes oder gefährliches Erlebnis. Verglichen dazu haben nur 19% der Probanden ohne eine Beeinträchtigung des Riechvermögens ein solches Erlebnis. Die Anzahl der gefährlichen Erlebnisse korreliert dabei mit dem Grad der Riechstörung. So berichten 24,2% der Personen mit leichter Hyposmie über ein gefährliches Erlebnis, 32,8% mit moderater Hyposmie, 34,2% mit schwerer Hyposmie und 45,2% derer mit Anosmie. Die meisten Vorfälle ereignen sich beim Kochen (45%), gefolgt von der Aufnahme von verfallener Nahrung (25%) und der Unfähigkeit gefährliches Gas (23%) oder Feuer (7%) zu riechen. Riechstörungen führen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität, bis hin zur Gewichtsabnahme und Depression (Deems et al. 1991, Miwa et al 2001, Hedén Blomqvist et al. 2004)

Das olfaktorische und das trigeminale System sind eng miteinander verknüpft (Cain und Murphy 1980, Doty et al. 1978). Es gibt nur wenige Duftstoffe, die keine trigeminale Komponente besitzen. Als Beispiel sei hier Schwefelwasserstoff, ein Gas, das nach faulen Eiern riecht, genannt. Andere Duftstoffe ohne trigeminale Komponente sind Vanillin oder Decansäure. Im Gegensatz dazu existiert jedoch nur ein Gas mit einer rein trigeminalen Komponente, das Kohlendioxid. Vor einigen Jahren wurden Nervenzellen identifiziert, mit denen Mäuse Kohlendioxidkonzentrationen von nur 0,066 Vol.-% CO₂ wahrnehmen können (Hu et al. 2007). Dies ist etwa das Doppelte des durchschnittlichen CO₂-Levels in der Atmosphäre (0,038 Vol.-%). Bei uns Menschen liegt die Wahrnehmungsschwelle weit über diesem Wert. In der Literatur finden sich Werte zwischen 12,5 Vol.-% und 20,6 Vol.-% CO₂ (Thürauf et al. 2002: 20,6 ± 9,6 Vol.-%, Andersson et al. 2009: 20,6 ± 8,5 Vol.-%, Frasnelli et al. 2010: 12,5 ± 0,5 Vol.-%). Es sind jedoch nur wenige subtile Messungen der Wahrnehmungsschwelle bekannt.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Wahrnehmungsschwelle für Kohlendioxid zu bestimmen. Zum einen soll die Wahrnehmungsschwelle in Abhängigkeit von der Reizgabe (orthonasal/retranasal), zum anderen in Abhängigkeit von der Atmung (nasale/orale Atmung) bestimmt werden. Es wird vermutet, dass der Mensch Kohlendioxid erst oberhalb einer Konzentration von 4 Vol.-% wahrnimmt, weil er durch seine Ausatemluft ständig mit 4%igem CO₂ adaptiert.

Studien, die den Unterschied zwischen ortho- und retranasaler Wahrnehmungsschwelle untersuchen, reizen in der Regel mit überschwelligen CO₂-Konzentrationen. Bei der Applikation stark überschwelliger Reize hat sich gezeigt, dass orthonasale Stimulation stärkere Empfindungen hervorruft als retranasale Stimulation (Frasnelli et al. 2004). Deshalb wird angenommen, dass die retranasale Wahrnehmungsschwelle höher ist als die orthonasale, bei der die Reizapplikation direkt in die Nase stattfindet. In beiden Versuchsanordnungen findet die Applikation des Reizes während einer Apnoephase statt.

2.1 Anatomie der Nase

Die Nase bildet den obersten Teil des Atemsystems und kann in eine äußere und eine innere Nase unterteilt werden. Die äußere Nase besteht aus einem knöchernen und einem knorpeligen Anteil. Der knöcherne Anteil setzt sich aus dem Processus nasalis des Os frontale, dem Os nasale sowie dem Processus nasalis des Os maxillare zusammen. Der Cartilago alaris major bildet zusammen mit dem Cartilago nasi lateralis den knorpeligen Teil der äußeren Nase. Das Dach der inneren Nase wird von der Lamina cribrosa des Os ethmoidale gebildet. Die laterale Nasenwand besteht aus Teilen des Os maxillare, des Os lacrimale, des Os sphenoidale, aus der Lamina perpendicularis des Os palatinum und der Concha nasalis inferior. Nach kaudal begrenzt der Gaumen die Nasenhöhle. Durch die Nasenscheidewand, bestehend aus dem Cartilago septum nasi, dem Vomer, sowie der Lamina perpendicularis des Os ethmoidale wird die Nase in eine linke und eine rechte Nasenhöhle getrennt. Die Nasenmuscheln (Conchae nasales) unterteilen die Nasenhöhlen in einen oberen, mittleren und einen unteren Nasengang. Nach dorsal geht die Nasenhöhle über die Choanen in den Nasenrachen über (Hofmann 2005).

Das Epithel der Nasenhöhle kann in zwei Regionen unterteilt werden. Die Regio respiratoria bedeckt den größeren Teil der Nase, während die Regio olfactoria nur einen kleinen ca. 2,5 cm² großen Schleimhautbereich im Dach der Nasenhöhle ausmacht. Die Ausdehnung des olfaktorischen Epithels variiert interindividuell sehr stark (von Brunn 1892, Read 1908) und ist größer als bisher angenommen (Leopold et al. 2000).

Die Regio respiratoria besitzt ein hohes respiratorisches Epithel mit einer Schlagfrequenz von 10-20/s (Abb. 1). Die Lamina propria enthält gemischte seromuköse Drüsen. Die Nasenschleimhaut enthält des Weiteren ein kompliziert aufgebautes Gefäßsystem. Am Periost liegen kräftige Arterien, aus denen sich ein oberflächliches Kapillarnetz mit zahllosen Fenestrationen im Endothel speist. Das kapilläre Blut sammelt sich in absteigenden Venolen, die in einen Venenplexus münden. Dieser Venenplexus dient der Erwärmung der Einatemluft und hat außerdem die Funktion eines Schwellkörpers. Diese Funktion wird in klinischer Hinsicht bei einer Entzündung bzw. zu starker Reizung der Nasenschleimhaut relevant. Die Plexusvenen besitzen spiralig verlaufende Muskelbündel in ihrer Wand. Bei deren Kontraktion kommt es zur Stauung von Blut und damit zur Verdickung der Schleimhaut. Die Aufgaben des respiratorischen Epithels bestehen in der Erwärmung und dem Anfeuchten der Atemluft, sowie dem Abfangen von Schmutzpartikeln.

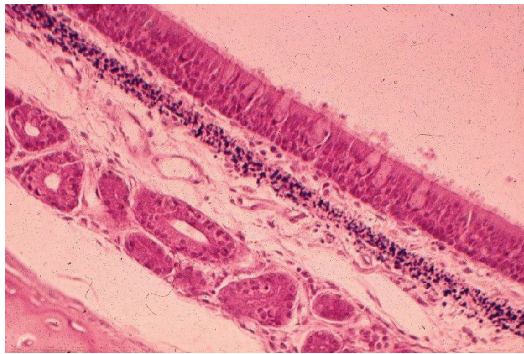


Abb. 1: Respiratorisches Epithel

(Quelle: <http://umanitoba.ca/faculties/medicine/units/anatomy/images/trachea22.JPG>)

Das Riechepithel ist bis zu 60 μm dick und somit erkennbar dicker als das übrige Epithel der Nase (Abb. 2). Die typischen Zellen des olfaktorischen Epithels sind die Riechsinneszellen, Mikrovilluszellen, Stützzellen und Basalzellen. Unter dem Riechepithel befinden sich die Bowman-Spüldrüsen, deren seröses Sekret sowohl als Spülmittel als auch als Lösungsmittel für Geruchsstoffe dient. Die Aufgabe der Basalzellen ist es, abgestorbene Riechsinneszellen zu ersetzen (Welsch 2006).

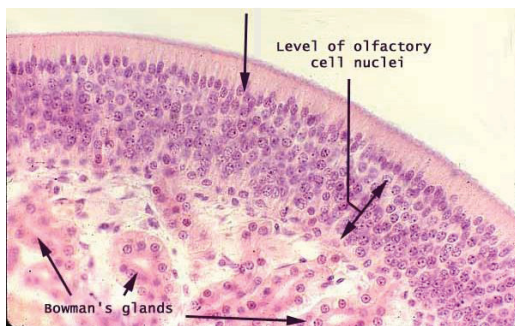


Abb. 2: Olfaktorisches Epithel (Quelle: <http://www.siumed.edu/~dking2/crr/images/CR004b.jpg>)

Die Innervation der Nasenhöhle erfolgt durch den Nervus ophthalmicus und den Nervus maxillaris. Der vordere Teil der Nase wird vom N. ethmoidalis anterior sowie dem N. infraorbitalis innerviert, die beide dem N. ophthalmicus entstammen. Der hintere Teil wird dagegen von Ästen des N. maxillaris, dem N. nasopalatinus und dem N. nasalis posterior superior medialis versorgt (Lang 1989). Der Epipharynx wird ebenfalls von Ästen des N. maxillaris und N. ophthalmicus sensibel versorgt (Shohaku et al. 1990). Die Hinterwand des Nasopharynx wird zusätzlich von N. glossopharyngeus sensibel versorgt. Die trigeminalen Fasern, welche auf Reizstoffe wie Kohlendioxid reagieren, enthalten wahrscheinlich die Neurotransmitter Substanz P und Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP). Vermutlich handelt es sich dabei um polymodale Rezeptoren (Silver und Finger 2009). Der N. ophthalmicus und der N. maxillaris vereinigen sich mit dem N. mandibularis im Ganglion trigeminale zum N. trigeminus. Nachdem dieser die Pons erreicht hat, ziehen die nozizeptiven

Fasern über die Portio major in das Tegmentum pontis. Von dort laufen sie über den Tractus spinalis bis in die Medulla oblongata und enden schließlich in der Pars caudalis des Nucleus spinalis nervi trigemini somatotop geordnet. Nachdem sie auf das zweite Neuron umgeschaltet wurden, kreuzen die Fasern und ziehen mit dem Tractus spinothalamicus zu den Nuclei ventralis posterolateralis et posteromedialis thalami, wo sie auf das letzte Neuron umgeschaltet werden. Schließlich enden die Fasern im sensomotorischen Kortex.

Aufgrund elektrophysiologischer Untersuchungen wird vermutet, dass das vordere Drittel der Nasenhöhle besonders empfindlich für überschwellige trigeminale Reize ist (Hummel et al. 1996, Lang 1989). Für schwellennahe CO₂-Reize liegen bisher keine Untersuchungen vor. In der Nase haben chemische Reize fast ungehindert Zugang zu den freien Nervenendigungen. Chemische Reize scheinen gleich mehrere verschiedene Rezeptoren zu aktivieren. So kann CO₂ nicht nur ein stechendes Gefühl erzeugen, sondern auch ein Brennen auf der Nasenschleimhaut hervorrufen. Das stechende Gefühl wird dabei wahrscheinlich über A δ -Fasern, das brennende Gefühl über C-Fasern geleitet (Finger et al. 1990).

Die Hauptfunktion des intranasalen trigeminalen Systems besteht darin, als eine Art „Wächter“ zu agieren und die Inspiration sofort abubrechen, wenn mögliche schädliche Gase eingeatmet werden (Silver 1991).

2.2 Physiologie des Riechens

Was man umgangssprachlich unter dem Riechen versteht, setzt sich im Allgemeinen aus einer Vielzahl von Sinneseindrücken zusammen. Hierbei spielen nicht nur Geruch, sondern auch Schmerz, Berührung, Temperatur und Geschmack eine wichtige Rolle. Der Mensch besitzt ungefähr 30 Millionen Riechzellen. Diese haben eine durchschnittliche Lebensdauer von nur einem Monat. Die Riechsinneszellen sind primäre bipolare Sinneszellen, welche am apikalen Ende durch zahlreiche in den Schleim ragende Sinneshärcchen (Zilien) mit der Außenwelt in Kontakt treten und am basalen Ende über einen dünnen Nervenfortsatz (Axon), welcher im Bulbus olfactorius endet, direkten Zugang zum Gehirn haben.

2.2.1 Nasenatmung

Der Nase kommt nicht nur eine entscheidende Bedeutung bei der Geruchswahrnehmung zu, sondern auch bei der Anfeuchtung und Erwärmung der Einatemluft. Des Weiteren wird die Atemluft gereinigt und gefiltert. Bei behinderter Nasenatmung wird kompensatorisch auf Mundatmung ausgewichen. Über einen längeren Zeitraum wirkt sich diese jedoch ungünstig auf die nachfolgenden Atemwege aus und es kommt zur Reizung, Austrocknung und Entzündung der Schleimhaut (Jones 2001). Da sich der Schwellungszustand der Schleimhaut alle 30 Minuten bis sechs Stunden ändert, atmet man in der Regel nur durch ein Nasenloch (Tahamiler et al. 2009).

2.2.2 Wahrnehmung von Duftstoffen

Um vom olfaktorischen System wahrgenommen zu werden, sollten die Duftstoffmoleküle flüchtig sein, ein niedriges Molekulargewicht und eine hohe Oberflächenenergie haben, und zur Aufnahme an den Rezeptor eine gewisse Wasser- und Lipidlöslichkeit besitzen. Die Duftstoffe lösen sich zunächst im Riechschleim (Mucus), wo sie an sogenannte OBP („odorant binding proteins“) binden. Die OBP transportieren die Duftstoffe zu den Rezeptoren. Die olfaktorischen Rezeptoren sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren in der Membran der Cilien der Riechsinneszellen. Der Mensch verfügt über etwa 360 verschiedene Geruchsrezeptoren (Malnic et al. 2004). Da ein Duftstoff nicht nur einen spezifischen Rezeptor aktiviert, sondern an eine Vielzahl von Rezeptoren mit unterschiedlicher Affinität bindet, reichen diese aus, um die etwa 10.000 verschiedenen Duftstoffmoleküle wahrzunehmen. Dadurch entsteht ein für diesen Duftstoff charakteristisches Muster an aktivierten Rezeptoren (Malnic et al. 1999). Wenn sich ein Duftstoffmolekül an seinen Rezeptor anhaftet, wird eine Signaltransduktionskaskade ausgelöst. Die wichtigste dieser Kaskaden ist die sogenannte cAMP-Kaskade (Abb. 3).

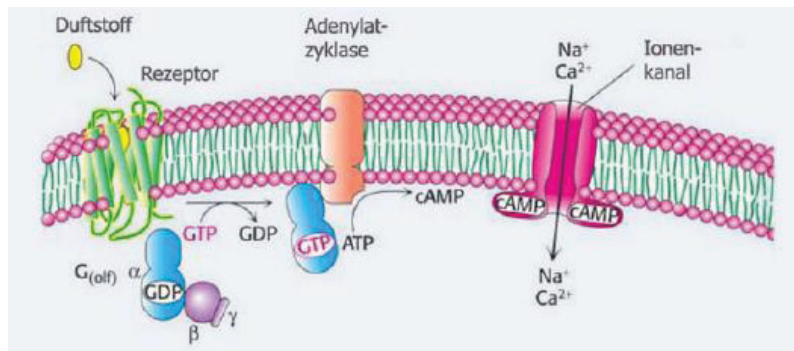


Abb. 3: cAMP-Kaskade (nach Albrecht und Wiesmann 2006)

Bindet ein Duftstoffmolekül an seinen Rezeptor, wird zunächst ein G-Protein aktiviert, welches die Umwandlung von GTP zu GDP bewirkt. Dies hat zur Folge, dass die Adenylatcyclase aktiviert wird, die ATP in cAMP umwandelt. cAMP veranlasst die Öffnung von Ionenkanälen und die Zelle wird durch die einströmenden Kationen depolarisiert. Die Aktivierung eines einzelnen G-Proteins kann 1000-2000 solcher cAMP-Moleküle erzeugen und entsprechend viele Ionenkanäle öffnen. Dies erklärt die ungewöhnlich niedrige Schwelle für bestimmte Düfte (Schmidt et al. 2005). Das entstehende Aktionspotential wird über die Axone entlang der olfaktorischen Bahn weitergeleitet. Man nimmt jedoch an, dass neben der cAMP-Kaskade weitere Möglichkeiten existieren, über die eine Signaltransduktion erfolgen kann. So wird diskutiert, ob Duftstoffe auch über die cGMP-Kaskade, sowie über alternative Wege wahrgenommen werden können (Lin et al. 2004). Die Duftstoffe verlieren ihre Wirksamkeit durch Abgabe an die Umgebung, metabolische Spaltung, Abtransport durch den Schleim oder Aufnahme durch Stützzellen (Albrecht und Wiesmann 2006).

2.2.3 Wahrnehmung von Kohlendioxid

Über die ganze Nasenschleimhaut verteilt enden Fasern des Nervus trigeminus, welche ebenfalls auf bestimmte chemische Reize reagieren.

Kohlendioxid stimuliert über spezifische Rezeptoren das trigeminale System. Es entsteht ein kribbelnder oder brennender Eindruck (Kobal 1985, Kobal 1981).

Über die letzten Jahre hat sich durch eine Reihe von Studien herausgestellt, dass das trigeminale System eine sehr komplexe Struktur aufweist, was insbesondere auf die Mannigfaltigkeit der Chemosensoren zutrifft, die sowohl durch Chemikalien, als auch durch thermische Reize aktiviert werden können. Die peripheren trigeminalen Nervenendigungen

beinhalten eine ganze Reihe verschiedener Chemorezeptoren. Dazu gehören unter anderem Azetylcholinrezeptoren (Liu et al. 1993, Keiger und Walker 2000), Glutamaterezeptoren (Ohishi et al. 1995) und Purinrezeptoren oder auch PX-2 Rezeptoren (Xiang et al. 1998). Weiterer wichtiger Rezeptor ist der TRPV1, der der Familie der transienten Vanilloid-Rezeptoren angehört. Liganden stellen in erster Linie Capsaicin und Resiniferatoxin (RTX) dar. Beim Vanilloid-Rezeptor handelt es sich um einen nicht selektiven Kationenkanal mit einer Präferenz für Calcium-Ionen. Neben Capsaicin und RTX kann er direkt durch hohe Temperaturen aktiviert werden. Die Schwelle liegt bei 43°C (Caterina et al. 1997, Caterina und Julius 2001). Des Weiteren ist noch ein säure-sensitiver Ionenkanal zu nennen, der ASIC (Asic Sensing Ion Channel). Hierbei handelt es sich molekular betrachtet um Membran-Protein-Komplexe die spannungsgesteuerte Ionenkanäle formen, die sowohl an peripheren, als auch an zentralen Neuronen vorkommen. Um diese Kanäle zu öffnen, sind Protonen notwendig, d.h. sie reagieren, wenn der pH-Wert fällt (Waldmann et al. 1997).

Die Applikation von CO₂ verursacht einen lokalen pH-Wert Abfall (Chen et al. 1995, Shusterman und Avila 2003), indem es durch Zellmembranen diffundiert und mit Wasser dann zu einem Proton (H⁺) und Bikarbonat (HCO₃⁻) reagiert. Als Katalysator wirkt die Karboanhydrase (Hummel et al. 2003, Shusterman und Avila 2003, Komai und Bryant 1993). Dieser Abfall des pH-Wertes in der Umgebung sensorischer Nervenendigungen stellt einen adäquaten Stimulus für die Erregung von Nozizeptoren dar, indem die intrazelluläre Anhäufung von Protonen die Membranleitfähigkeit für Kationen erhöht (Steen et al. 1992, Steen et al. 1995, Lingueglia et al. 1997; Waldmann et al. 1997). Einige dieser Kanäle können auch durch Capsaicin geöffnet werden (Chen et al. 1995, Steen und Reeh 1993). Bei einer Gewebsverletzung oder Ischämie entsteht durch lokale Protonen-Produktion, sowie durch die Akkumulation von CO₂ eine lokale Azidose (Roos und Boron 1981). Wenn Kohlendioxid auf die Nasenschleimhaut gelangt, ruft es einen stechenden Reiz hervor (Cain und Murphy 1980).

2.2.4 Der Riechstofftransport in der Nase

Bei Ruheatmung fließt der Hauptstrom der Luft durch den mittleren Nasengang (Xiong et al. 2010). Der Hauptteil der Geruchsstoffe gelangt jedoch nicht zur Regio olfactoria, sondern direkt in die Lunge, ohne detektiert zu werden. Eine wichtige anatomische Struktur der Nase, die den Einstrom von Luft in den oberen Nasengang etwas erleichtert, stellt der Agger nasi dar. Der Agger nasi beschreibt eine Vorwölbung im vordersten und obersten Abschnitt der lateralen

Nasenwand. Diese Vorwölbung liegt im Processus frontalis der Maxilla vor dem vorderen Ansatz der mittleren Muschel. Bei unangenehmen Gerüchen hält man die Luft an, bei guten Gerüchen atmet man tiefer. Die Schnüffelatmung ermöglicht die Wahrnehmung von schwachen Gerüchen. Durch Schnüffelatmung kommt es kurzzeitig zu Atemflussgeschwindigkeitsänderungen, was zur Folge hat, dass vermehrt Turbulenzen in der Nase auftreten. Es gelangen mehr Duftmoleküle in die Regio olfactoria. Auf diese Weise lässt sich der Anteil der Einatemluft, der die Riechspalte erreicht von 5-10% auf etwa 20% steigern.

2.3 Riechprüfung

Dem Riechvermögen wird in den letzten Jahren zunehmende Aufmerksamkeit zuteil. Zur Überprüfung des Riechvermögens existiert eine Reihe von Tests. Diese können in drei Klassen eingeteilt werden: psychophysische, elektrophysiologische und psychophysiologische Tests. Psychophysische Tests sind solche, bei denen der Proband auf einen Reiz reagieren und diesen beurteilen muss (z.B.: Wahrnehmungsschwelle, Diskrimination, Identifikation). Bei elektrophysiologischen Tests werden nach Reizung elektrische Veränderungen in der Nasenhöhle oder dem Gehirn gemessen. Als Beispiel ist hier die Messung von olfaktorisch evozierten Potentialen (OEP) zu nennen. Bei psychophysiologischen Untersuchungen misst man die durch den Reiz verursachten Veränderungen durch das vegetative Nervensystem. Dies sind insbesondere Puls, Blutdruck und Atmung. Da sowohl für elektrophysiologische, wie auch für psychophysiologische Untersuchungen in der Regel eine aufwendige maschinelle Ausrüstung nötig ist, werden diese nur in spezialisierten Einrichtungen durchgeführt (Doty 2006).

Folgende Anforderungen werden an einen Riechtest gestellt:

- 1) Der Riechtest sollte reproduzierbare Ergebnisse erbringen, sowie eine hohe Sensitivität und Spezifität haben.
- 2) Sie müssen für den Patienten akzeptabel und nicht schädlich sein.
- 3) Kostengünstige und schnelle Durchführbarkeit sollte gewährleistet sein.
- 4) Normosmiker sollten einwandfrei von Anosmikern unterschieden werden können.
- 5) Bei Hyposmikern sollte zumindest eine semiquantitative Beurteilung des Ausmaßes der Riechstörung möglich sein.

Im Folgenden werden die wichtigsten in Deutschland verwendeten Riechtests kurz beschrieben, wobei eine Unterteilung in subjektive und objektive Verfahren erfolgt.

Der weltweit am häufigsten durchgeführte Riechtest ist der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). Er umfasst 40 Duftstoffe, die mittels eines „multiple forced choice“ Verfahren anhand von jeweils vier Deskriptoren identifiziert werden sollen. Die auf Papier aufgetragenen, mikroverkapselten Düfte werden durch Aufkratzen („scratch and sniff“) freigesetzt und sollen dann erkannt werden. Die olfaktorische Identifikationsleistung wird anhand der Anzahl der korrekt identifizierten Riechstoffe ermittelt. Mit diesem Riechtest kann das individuelle Riechvermögen gut in Norm-, Hyp- und Anosmie klassifiziert werden. Werden nahezu alle Riechstoffe falsch benannt, spricht dies für eine Simulation. Der Test dauert ca. 15 Minuten. Ein Nachteil des UPSIT besteht in seinen hohen Kosten von etwa 27 US Dollar pro Test. Seit 2000 liegt der UPSIT auch in einer deutschen Version vor (Hummel et al. 2007 b).

In Deutschland empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft „Olfaktologie/Gustologie“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie den „Sniffin‘Sticks“ Test als Referenzprüfverfahren (Kobal et al. 2000, Hummel et al. 2007 b). Dieser Riechtest besteht aus drei Subtesten. Es erfolgt die Bestimmung der Butanol-Wahrnehmungsschwelle, des Diskriminationsvermögens und des Identifikationsvermögens. Beim Schwellentest werden dem Patienten jeweils drei Stifte in relativ kurzen Zeitabständen unter die Nase gehalten. Der Patient soll den Stift, der nach n-Butanol riecht, erkennen. Um die Diskrimination zu bestimmen, werden dem Patienten wiederum drei Stifte unter die Nase gehalten, von denen zwei den gleichen und ein Stift einen anderen Duftstoff enthalten. Die Aufgabe des Patienten besteht darin, den Stift, der anders riecht als die beiden Vergleichsstifte zu erkennen. Zuletzt erfolgt die Bestimmung der Identifikation, wobei dem Patienten im Abstand von 30 Sekunden 16 Stifte unter die Nase gehalten werden. Als Erkennungshilfe erhält der Patient eine Multiple-Choice-Vorlage mit vier Begriffen. Mit dem ermittelten SDI-Wert kann gut zwischen einer Norm-, Hyp- und Anosmie unterschieden werden. Bei sehr kleinen SDI-Werten (<3) besteht der Verdacht auf Simulation. Die Kosten betragen pro Patient ca. 50 Cent und liegen damit deutlich unter den Kosten des UPSIT. Die Dauer beim birhinen Test beläuft sich auf etwa 45 Minuten (Gudziol und Förster 2002, Hummel et al. 2007 a, Wolfsberger und Schnieper 1999).

Die bisher vorgestellten Verfahren bauen alle auf die Mitarbeit und Kooperativität des Patienten. Insbesondere bei der Untersuchung von Kindern und bei gutachterlichen

Untersuchungen ist es notwendig den Riechsinn unabhängig von der Kooperativität des Patienten beurteilen zu können. Eine objektive Methode zur Prüfung des Riechvermögens stellt die gustatorische Riechprüfung nach Güttich dar (Hummel et al 1999). Hierbei werden dem Patienten Liköressenzen unter dem Vorwand einer Geschmacksprüfung oral verabreicht. Der oral verabreichte Duftstoff erreicht durch den Schluckvorgang retronasal über die Choanen die Regio olfactoria. Ein Simulant macht unbewusst Angaben über sein Riechempfinden. Eine Unterscheidung zwischen Anosmie und Hyposmie ist jedoch nur in sehr eingeschränktem Maße möglich (Hummel et al. 1999). Eine weitere Methode der objektivierenden Olfaktometrie ist die Ableitung von olfaktorisch evozierten Potentialen (OEP). Die Riechreize werden über ein Olfaktometer appliziert. Für die Reproduzierbarkeit ist eine Darbietung der chemischen Reizstoffe in definierter Dauer, Konzentration und Anstiegssteilheit von größter Bedeutung. Des Weiteren muss das Olfaktometer die Konstanzhaltung der Lufttemperatur, Luftfeuchte und Flussgeschwindigkeit garantieren. Als Duftstoff eignet sich Schwefelwasserstoff, Vanillin oder der „Rosenduft“ Phenylethylalkohol. Zusätzlich sollte ein trigeminaler Reiz zur Ableitung von chemosensiblen Potentialen (CSEP) mitgeführt werden. Hierbei wird in erster Linie Kohlendioxid verwendet. So können auch im Falle einer Anosmie Potentiale abgeleitet werden.

2.4 Methoden zur Schwellenbestimmung

Die olfaktorische Wahrnehmungsschwelle wird definiert als die Reizintensität, welche mindestens erforderlich ist, um einen olfaktorischen Reiz gerade wahrzunehmen.

Die Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle spielt eine nicht unerhebliche Rolle bei der Ermittlung des individuellen Riechvermögens. Insbesondere beim Test mit den „Sniffin‘Sticks“ ist die Bestimmung der Butanol-Schwelle integraler Bestandteil (Hummel et al. 1997).

Bei der Testung von schwelennahen Reizen existiert das Problem, dass die Detektion gleichartiger schwelennaher Reize nur teilweise gelingt. Dies hat Inkonsistenzen im Antwortverhalten der Versuchspersonen zur Folge, so dass die Empfindungsschwelle der Person definiert werden muss. Es existieren verschiedene Schwellenkonzepte und Methoden, mit denen man die Schwelle bestimmen kann. Die bekanntesten Theorien sind die „Klassische Schwellentheorie“ (KST) und die moderne „Signalentdeckungstheorie“ (SDT = Signal Detection Theory).

Laut der „**Klassischen Schwellentheorie**“ ist die Schwelle ein fester Punkt, an welchem ein plötzlicher Übergang von einem Zustand, in dem der Proband den Reiz nie erkennt, zu einem Zustand, in dem er den Reiz immer erkennt, statt findet. Die beobachteten Inkonsistenzen in den Antworten der Probanden erklären sich durch Schwankungen in der Aufmerksamkeit, der Motivation oder der Aussicht auf Belohnungen (Fechner 1860). Die „Klassische Schwellentheorie“ gilt heute als überholt. An ihre Stelle tritt die „**Signalentdeckungstheorie**“ (Goldstein 2002). Dies ist eine moderne Hypothese zum Konzept der Schwelle, welche nicht von einer feststehenden absoluten Grenze ausgeht. Aktuell wird angenommen, dass Intensitäten im Grenzbereich zeitweilig wahrgenommen werden und zeitweilig nicht detektiert werden können (Goldstein 2002). Die Reizschwelle wird als jene Reizstärke definiert, bei der eine Erkennungsrate von 50 Prozent vorliegt. Infolgedessen geht man davon aus, dass im Gegensatz zur Klassischen Schwellentheorie nicht jeder „überschwellige“ Reiz identifiziert wird, aber dafür „unterschwellige“ Reize mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit erkannt werden. Zur Erklärung dieser statistischen Erkennungsraten wird vermutet, dass ein durch ein „intrinsisches Rauschen“ hervorgerufenen Empfindungskontinuum geringer Intensität existiert, vor dessen Hintergrund sich äußere Reize höherer Intensität abbilden. Je stärker sich das Signal somit von diesem „inneren Rauschen“ abhebt, desto wahrscheinlicher wird der Reiz dem Probanden bewusst und kann identifiziert werden. Die kontinuierliche Wahrnehmung dieses schwachen Rauschens wird durch ein so genanntes „neuronales Rauschen“ infolge der ständigen Neuronengrundaktivität begründet.

Beispiel: Bei der Aufgabenstellung „In welcher dieser 3 Proben ist ein schwacher Butanolduft zu erkennen!“, entsteht gelegentlich die Einbildung einer Duftempfindung bei mehr als einer Probe, obwohl zwei Nullproben existieren. Gemäß der Signalentdeckungstheorie besteht neben der Empfindungs-/Wahrnehmungsebene überdies eine psychologische Reaktionsebene. Diese beeinflusst mit welcher Gewissheit eine Reizempfindung vorliegen muss, damit sich der Proband für oder gegen die Existenz eines externen Signals entscheidet. Die so genannte „response threshold“ (Antwortschwelle) hängt von der Persönlichkeit des Probanden ab. Durch Einflussfaktoren wie Charakter, Erwartungen und Belohnungen entscheiden sich die Teilnehmer bei unterschiedlicher Erkennungssicherheit für eine positive Antwort. Bei Forced-Choice-Verfahren, bei welchen aus mehreren Nullproben die einzige positive Probe ausgewählt werden muss, kann man diesen Entscheidungsprozess mindern und die psychologische Komponente deutlich reduzieren.

In der Literatur sind verschiedene Methoden zur Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle bekannt, welche sich an den Schwellentheorien orientieren. Häufig verwendete Stoffe zur

Schwellenbestimmung sind Butanol oder Phenylethylalkohol, der nach Rosen riecht. Zwei Arten der Schwellenbestimmung haben sich im klinischen Gebrauch durchgesetzt. Dies ist zum einen die AML („ascending methods of limits“), bei der die Duftkonzentrationen dem Probanden bzw. Patienten in aufsteigender Konzentration angeboten werden. Die Schwelle ist die Konzentration, bei der der Proband den Reiz das erste Mal wahrnimmt. Eine andere Möglichkeit die Schwelle zu bestimmen ist die SS-Methode („single staircase method“). Hierbei erfolgt die Reizdarbietung ebenfalls in aufsteigender Konzentration bis ein Reiz wahrgenommen wird, und in abfallender Konzentration, bis der Proband den Reiz nicht mehr erkennt. Auf diese Weise werden mehrere Wendepunkte bestimmt. Die Schwelle errechnet sich aus dem Durchschnitt dieser Wendepunkte. Bei den „Sniffin‘Sticks“ errechnet sich die Schwelle aus den letzten vier von sieben ermittelten Wendepunkten (Doty 2006, Doty et al. 1995, Hummel et al. 2007 b). Cain und Stevens beschreiben einen Test im Rahmen des CCRC (Connecticut Clinical Research Center) zur Bestimmung der Butanolschwelle, bei dem die Probanden an zwei Plastikflaschen zum Zusammendrücken („squeeze bottles“) riechen müssen. Der Test besteht aus zwölf Konzentrationen, die dem Probanden in aufsteigender Reihenfolge angeboten werden. Es werden immer zwei Plastikflaschen angeboten. Eine enthält den Duftstoff, die andere nicht (BLANK). Die Versuchsperson muss im Sinne eines „forced-choice“ die Plastikflasche erkennen, die den Duftstoff enthält. Die Schwelle ist dann erreicht, wenn der Proband die Flasche, die stärker riecht fünfmal in Folge richtig identifiziert (Cain und Rabin 1989, Cain et al. 1988, Stevens et al. 1988). Untersuchungen, bei denen die Schwelle mit dem Forced-Choice-Verfahren bestimmt wird, liefern in der Regel beständigere und niedrigere Schwellenwerte als andere (Doty et al. 1995). Linschoten stellt in seiner Studie fest, dass Unterschiede in der Wahrnehmungsschwelle nur bei der AML, nicht aber bei der Staircase-Methode auftraten (Linschoten et al. 2001). Er empfiehlt die AML nicht für die Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle zu verwenden.

Doty stellte des Weiteren fest, dass Tests mit mehreren Komponenten eine gute Reproduzierbarkeit aufweisen (Doty et al. 1995). Kürzere Identifikationstests weisen dagegen eine geringere Reproduzierbarkeit auf.

3 Ziele

In der Literatur sind keine subtilen Messungen der CO₂-Wahrnehmungsschwelle beim Menschen bekannt. Es soll deshalb mithilfe eines Olfaktometers in 2%-Schritten die Wahrnehmungsschwelle bei nasaler und bei oraler Atmung bestimmt werden. Es wird vermutet, dass der Mensch bei nasaler Atmung Kohlendioxid erst oberhalb einer Konzentration von 4% wahrnimmt, weil er durch seine Ausatemluft ständig mit 4%igem CO₂ adaptiert.

Neben der Bestimmung der orthonasalen CO₂-Wahrnehmungsschwelle soll auch die retronasale Wahrnehmungsschwelle untersucht werden. Bei der Applikation stark überschwelliger Reize hat sich gezeigt, dass orthonasale Stimulation stärkere Empfindungen hervorruft als retronasale Stimulation. Deshalb wird angenommen, dass die retronasale Wahrnehmungsschwelle höher ist als die orthonasale, bei der die Reizapplikation direkt in die Nase stattfindet. In allen Versuchsanordnungen findet die Applikation des Reizes während einer Apnoephase statt (Reizdauer 1s, CO₂-Konzentration 1-21 Vol.-%, Interstimulusintervall 40s).

4 Methodik

4.1 Auswahl der Probanden

Bei den im Versuch eingebundenen Probanden handelt es sich ausschließlich um gesunde Studenten im Alter von 22-28 Jahren (16 weiblich, 8 männlich, Durchschnittsalter 24,1 Jahre). Es liegt bei keinem der Probanden anamnestisch eine Riechstörung vor. Eine Hyposmie bzw. Anosmie wird unter Verwendung der „Sniffin‘Sticks“ nach Kobal ausgeschlossen. Der SDI-Wert beträgt im Durchschnitt 36,73 (Minimum = 33,0; Maximum = 43,2). Eine allergische Rhinitis zum Versuchszeitpunkt wird bei allen Probanden anamnestisch ausgeschlossen. Alle Probanden sind Nichtraucher und beteiligten sich freiwillig am Versuch. Die mündliche und schriftliche Aufklärung sowie der Riechtest erfolgen jeweils einige Tage vor der eigentlichen Versuchsdurchführung. Der Ethikantrag wurde von der Ethik-Kommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena genehmigt. Die Ethikbearbeitungsnummer lautet 2559-05/09.

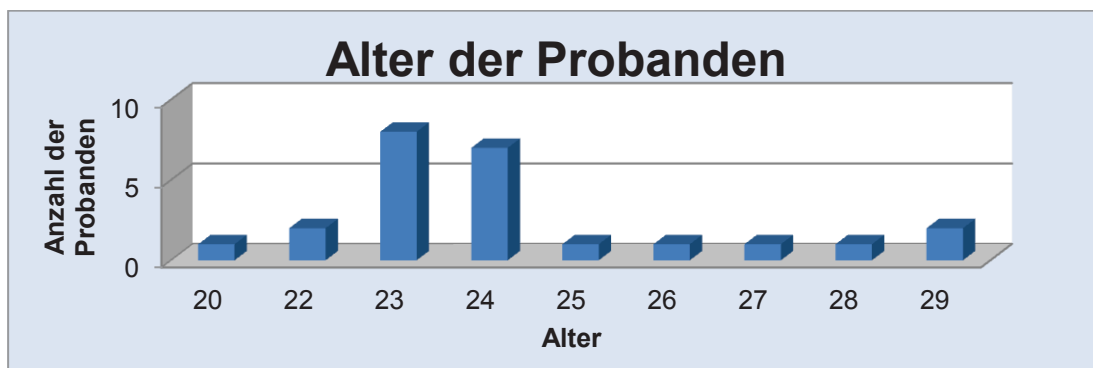


Abb. 4: Altersverteilung

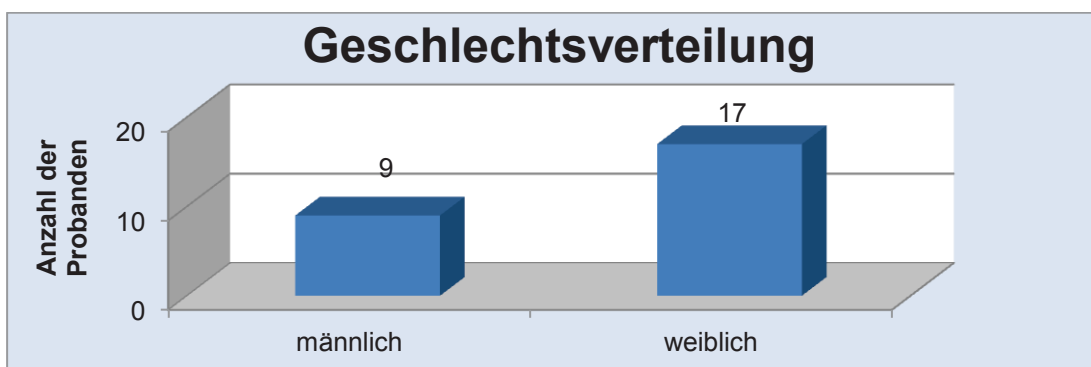


Abb. 5: Geschlechtsverteilung

4.2 Das Olfaktometer

4.2.1 Aufbau und Funktionsprinzip des Olfaktometers

Zur Reizapplikation wird das von Kobal beschriebene Flussolfaktometer benutzt. Es handelt sich um das Gerät OM2s der Firma Burghart Medizin Technik, Wedel. Das Olfaktometer erzeugt einen konstanten Fluss von acht Liter/Minute (8 lpm), der auch bei Reizapplikation unverändert bleibt. Es ist eine artefaktfreie Darbietung der Reize möglich. Impulslänge, Interstimulusintervall sowie die Konzentration des applizierten CO₂-Reizes können über einen mit dem Olfaktometer verbundenen Rechner eingestellt werden. Die das Nasenstück verlassende Luft setzt sich im Reizintervall stets aus dem Duftstoff (Odorant = O), der aus einer Gasflasche in das Olfaktometer eingespeist wird, sowie einer Verdünnungskomponente (Dilution = D) zusammen. Die Verdünnungsluft stammt aus einer zentralen Druckluftanlage der Klinik. Die das Olfaktometer verlassende Luft ist wasserdampfgesättigt und auf 37°C erwärmt. Dies ermöglicht eine längere Versuchsdurchführung ohne unangenehme Reizung und Austrocknung der Nasenschleimhaut. Um eine artefaktfreie Reizapplikation zu gewährleisten, ist das Olfaktometer mit einem unter-/überdruckgesteuerten ventillosen Schaltstück ausgestattet, über welches der jeweils nicht benötigte Luftstrom abgesaugt wird. Der nicht abgesaugte Luftstrom erreicht über das Nasenstück (N) die Nase des Probanden.

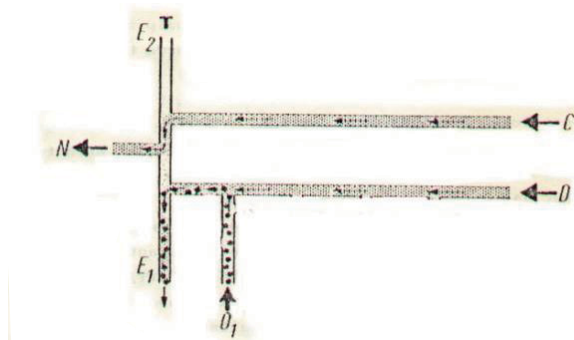


Abb. 6: Schaltstück, Interstimulusintervall.

C (Control) = nicht riechende Luft; O (Odorant) = Duftstoff; D (Dilution) = Verdünnungsluft; N = Nasenstück; E₁ = Absaugventil der riechenden Luft; E₂ = Absaugventil der nicht riechenden Luft; → = Ventil geöffnet; ⊥ = Ventil geschlossen

Abbildung 6 zeigt den Schaltmechanismus des unter-/überdruckgesteuerten ventillosen Schaltstücks im reizfreien Intervall, d.h. kein Duftstoff erreicht die Nase. Stattdessen strömt „geruchlose Luft“ (C) aus dem Nasenstück (N). Das Absaugventil E₂ ist geschlossen.

Der Duftstoff (O) sowie die Verdünnungsluft (D) werden von der Absaugung (E_1 geöffnet) abgesaugt und verworfen.

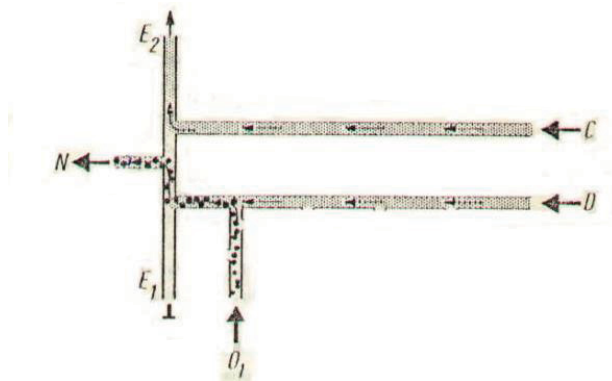


Abb. 7: Schaltstück, Reizintervall.

C (Control) = nicht riechende Luft; O (Odorant) = Duftstoff; D (Dilution) = Verdünnungsluft; N = Nasenstück; E_1 = Absaugventil der riechenden Luft; E_2 = Absaugventil der nicht riechenden Luft; \rightarrow = Ventil geöffnet; \perp = Ventil geschlossen

In Abbildung 7 ist die Ventilstellung im Reizintervall dargestellt. E_1 ist geschlossen und der Duftstoff (O) erreicht zusammen mit der Verdünnungsluft (D) die Nase. E_2 ist jetzt geöffnet und die nicht riechende Luft (C) wird abgesaugt. Die Konzentration des Duftstoffes wird über die Flüsse von O und D am Rechner eingestellt. Der Umschaltvorgang dauert ca. 20ms. So kann der Versuchsperson innerhalb eines konstanten Luftstroms für eine bestimmte Dauer ein Duftstoff dargeboten werden.

4.2.2 Festlegen der Klassen

Eine Klasse entspricht einer bestimmten CO_2 -Konzentration. Die Klassen werden über den Rechner, der mit dem Olfaktometer verbunden ist, definiert und auf diesem gespeichert. Es können immer sechs Klassen in einem Ordner abgelegt werden. Auch ein „BLANK“, also ein Reiz ohne Duftstoff belegt eine Klasse. Jedem Probanden werden analog dem Modell der „Sniffin‘Sticks“ drei Reize (Triplett) angeboten, von denen nur einer den Duftstoff enthält. Die beiden anderen sind „BLANKS“. Ein Triplett, bestehend aus einem CO_2 -Reiz und zwei „BLANKS“, belegt also drei Klassen. Folglich können in einem Ordner zwei Triplets abgespeichert werden. In einem Ordner sind also nur zwei verschiedene CO_2 -Konzentrationen gespeichert. Da insgesamt elf verschiedene CO_2 -Konzentrationen verwendet werden, sind sechs Ordner nötig um alle Konzentrationen zu speichern. Während des Versuchs muss also des Öffnen ein neuer Ordner über das Programm Om2s aufgerufen werden. Um sicher zu

gehen, dass der korrekte Ordner aufgerufen wird, muss die Nummer, mit der der Ordner kodiert ist, mit der Nummer auf dem Versuchsprotokoll (Tab. 3) verglichen werden. Jede Konzentration ist mit einer spezifischen Nummer versehen, die dem Versuchsprotokoll entnommen werden kann.

Die Ordner sind mit folgenden Nummern versehen:

- 1) 0.01-0.06
- 2) 0.1-0.6
- 3) 1.1-1.6
- 4) 2.1-2.6
- 5) 3.1-3.6
- 6) 4.1-4.6

Der Ordner 0.01-0.06 enthält also die CO₂-Konzentrationen, die mit den Nummern 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06 im Versuchsprotokoll bezeichnet sind. Die Reihenfolge entspricht jener im Versuchsprotokoll. Ist der Ordner einmal aufgerufen, kann nicht mehr kontrolliert werden aus welchem Ordner die Klassen gerade aufgerufen werden. Es ist daher wichtig die Nummer des Ordners mit der Nummer der gewünschten Klasse im Versuchsprotokoll zu vergleichen. Die aktuelle Klasse wird im Programm angezeigt und kann so kontrolliert werden. Wurde also der Ordner mit der Bezeichnung 1.1-1.6 aufgerufen und zeigt das Programm als aktuelle Klasse die Nummer „5“ an, kann mit einer CO₂-Konzentration von 11,0 Vol.-% gereizt werden (siehe Tab. 3). Zur Kontrolle können die Anzeigen der Massenflussregler am Olfaktometer mit dem Wert für die Flüsse im Versuchsprotokoll verglichen werden. Hierauf wird im Kapitel 4.3.4 genauer eingegangen.

4.3 Reizstoff

4.3.1 Auswahl des Reizstoffes

Als Reizstoff wurde in dieser Studie Kohlendioxid verwendet. Wie aus der Einleitung hervorgeht, ist CO₂ kein Riech- sondern ein Reizstoff, da die Wahrnehmung nicht über die Riechsinneszellen erfolgt, sondern über den Nervus trigeminus. Kohlendioxid ist ein linear

aufgebautes, geruch- und farbloses Gas, dessen natürlicher Anteil an der Luft bei 0,039 Vol.-% (= 379ppm) liegt.

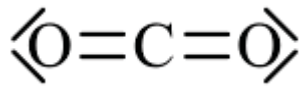


Abb. 8: chemische Strukturformel von Kohlendioxid

CO₂ findet im festen Zustand Anwendung als Trockeneis. Es schmilzt nicht, sondern sublimiert bei -78°C. Um einen besseren Erfrischungseffekt zu erzielen, enthalten viele Getränke CO₂. Beim Öffnen des Gefäßes kommt es zur Nukleation, so dass das überschüssige Gas Bläschen bildet und austritt. Der Erfrischungseffekt kommt durch das kribbelnde Gefühl und den säuerlichen Geschmack der Kohlensäure auf der Zunge zustande (Chandrashekar et al. 2009). Kohlenstoffdioxid entsteht bei der Verbrennung kohlenstoffhaltiger Substanzen unter Anwesenheit von Sauerstoff. Im menschlichen Körper wird CO₂ als Stoffwechselprodukt über die Lungen ausgeschieden und abgeatmet. Die Konzentration in der End-Ausatemluft liegt bei etwa 4 Vol.-%. Bei einem CO₂-Gehalt der Umgebungsluft von 5 Vol.-% treten bei längerem Einatmen bereits Kopfschmerzen, Schwindelgefühle und Bewusstlosigkeit auf, bei 8 Vol.-% tritt nach 30-60 Minuten der Tod ein (Oberdisse et al. 2002). Im Blut gelöstes CO₂ aktiviert in physiologischer und leicht gesteigerter Konzentration das Atemzentrum. Bei deutlich höheren Konzentrationen kommt es zur Atemdepression. In diesem Versuch werden Konzentrationen von 1-21 Vol.-% verwendet. Die Reizdauer beträgt 1s. Aufgrund dieser kurzen Einwirkdauer sind auch Konzentrationen von 21 Vol.-% für die Probanden unbedenklich.

4.3.2 Ermittlung geeigneter Testkonzentration

Im Selbstversuch werden zunächst verschiedene CO₂-Konzentrationen orthonasal und retronasal appliziert. Auch bei der orthonasalen Schwellenbestimmung erfolgt die Reizapplikation intranasal, wie später im Versuch. Ausgehend von der durch Thürauf ermittelten Wahrnehmungsschwelle von 20,6 ± 9,6 Vol.-% (Thürauf et al. 2002) wird zunächst unter Verwendung des unten beschriebenen Versuchsaufbaus die orthonasale Wahrnehmungsschwelle für CO₂ bestimmt. Es zeigt sich, dass die subjektiv bestimmte Schwelle weit unterhalb des von Thürauf ermittelten Wertes liegt. Des Weiteren stellt sich heraus, dass das Olfaktometer unter Benutzung einer Gasflasche mit einer Kohlendioxidkonzentration von 100 Vol.-% nicht in der Lage ist eine ausreichende

Verdünnung zu erzeugen. Selbst mit dem kleinsten möglichen Durchfluss für Odorant durch den entsprechenden Massenflussregler von 0,35 l/min und einem Durchfluss von 7,70 l/min für Dilution, wird nur eine minimale CO₂-Konzentration von 4,4 Vol.-% erreicht. Bei dieser Einstellung tritt zudem das Problem auf, dass die Massenflussregler bei extrem niedrig, bzw. extrem hohem Durchfluss zunehmend ungenauer werden. Zur Lösung dieses Problems wird zusätzlich zur CO₂-Flasche mit einer Konzentration von 100 Vol.-% eine Flasche mit einer CO₂-Konzentration von 15 Vol.-% mit Restgas Stickstoff an den zweiten Gasanschluss des Olfaktometers angeschlossen.

4.3.3 Berechnung der CO₂-Konzentrationen

Da die Massenflussregler laut Herstellerangaben auf Sauerstoff geeicht sind, stimmen die angezeigten Werte auf dem Olfaktometer nicht mit den tatsächlichen Werten überein (Abb. 9b). Die tatsächlichen Werte betragen demnach nur etwa 70% des vom Olfaktometer angezeigten Wertes. Des Weiteren zeigen die Anzeigen einen sehr unregelmäßigen Fluss an, wenn nur der Duftstoff CO₂ durch die Massenflussregler fließt, d.h. Dilution gleich Null gesetzt wird und Control vollständig abgesaugt wird. Zur Lösung dieses Problems werden zwei Gasflaschen unterschiedlicher Füllkonzentration verwendet, welche an den beiden Gaseingängen des Olfaktometers angeschlossen werden. Für CO₂-Konzentrationen von 1,0-11,0 Vol.-% wird das CO₂ aus einer Flasche mit einer Füllkonzentration von 15 Vol.-% bezogen, für die CO₂-Konzentrationen 13,0 Vol.-% und 15,0 Vol.-% aus einer Flasche mit 100 Vol.-% Füllkonzentration. Um den tatsächlichen Durchfluss der einzelnen Komponenten Odorant (O), Dilution (D), Control (C) sowie Main Exhaust (ME) des Luftstroms zu ermitteln, werden alle Flüsse mit einem externen Flussmesser (Gilibrator-2 Sensidyne, Inc., Clearwater, Florida) mehrmals gemessen. Der Bubble Generator zeigt anschließend einen Mittelwert an, der zur Berechnung der CO₂-Konzentrationen verwendet wird.

Die Formel zur Berechnung der CO₂-Konzentration, die das Olfaktometer am Nasenstück verlässt, lautet:

$$[\text{CO}_2] \text{ (Vol.-%)} = \text{O}/(\text{O}+\text{D}) \times 100$$

Demnach erfolgt die Berechnung bei Benutzung der CO₂-Flasche mit 15 Vol.-% CO₂ gemäß folgender Formel:

$$[\text{CO}_2] \text{ (Vol.-%)} = \text{Fluss}(\text{CO}_2) / (\text{Fluss}(\text{CO}_2) + \text{Fluss}(\text{Dilution})) \times 100 \times 0,15$$

Bei Benutzung der CO₂-Flasche mit 100 Vol.-% CO₂ wird folgende Formel verwendet:

$$[\text{CO}_2] \text{ (Vol.-%)} = \text{Fluss}(\text{CO}_2) / (\text{Fluss}(\text{CO}_2) + \text{Fluss}(\text{Dilution})) \times 100$$

Um die erforderlichen CO₂-Konzentrationen zu erhalten, waren folgende Mischungsverhältnisse nötig.

Odorant (l/min)	Dilution (l/min)	Konzentration CO ₂ (Vol.-%)
0,57	7,93	1,0
1,67	6,70	3,0
2,85	5,65	5,0
3,78	4,27	7,0
4,88	3,20	9,1
5,83	2,12	11,0
1,04	6,96	13,0
1,20	6,80	15,0
1,37	6,67	17,0
1,54	6,50	19,2
1,70	6,38	21,0

Tab. 1: Mischungsverhältnisse Odorant (CO₂) und Dilution

4.3.4 Einstellung der CO₂-Konzentrationen

Die Einstellung der CO₂-Konzentrationen erfolgt über die Regulation der Flüsse an den Massenflussreglern. Diese werden über einen PC gesteuert, der über ein Datenkabel mit dem Olfaktometer verbunden ist. Das Programm ist in der Lage das Olfaktometer automatisch zu betreiben und Stimuli beliebiger Konzentration, Länge und zeitlicher Abfolge zu erzeugen. Alle Parameter können unabhängig voneinander kontrolliert werden (Abb. 9 a, b).

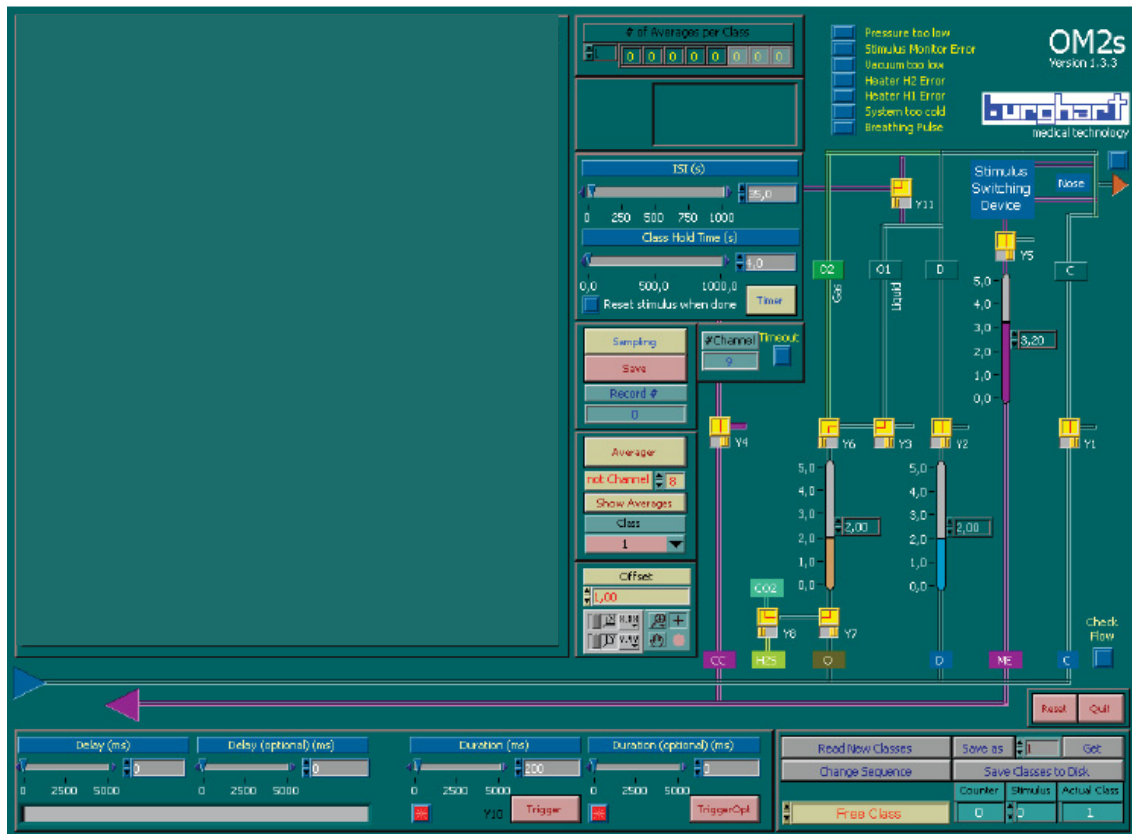


Abb. 9a: Hauptfenster des Programms OM2s

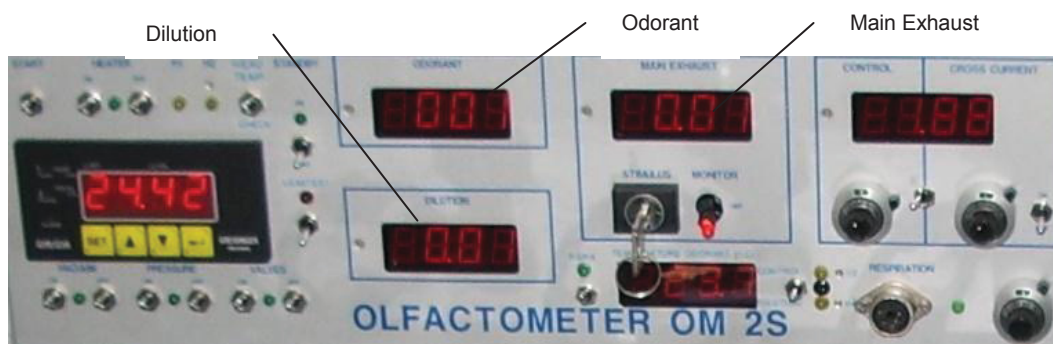


Abb. 9b: Olfaktometeranzeige und Anzeige der Massenflussregler

Abbildung zehn zeigt den vergrößerten Ausschnitt des Hauptfensters des Programms. Durch Klicken auf die gelben Schalter können die Magnetventile gesteuert werden, welche sich an den im Flussdiagramm gezeigten Positionen befinden. Mit den Schieberegler werden die Flüsse für Odorant, Dilution und Main Exhaust eingestellt. Die Skala entspricht der Steuerspannung für die Massenflussregler, welche sich im Bereich von 0V bis 5V befindet.

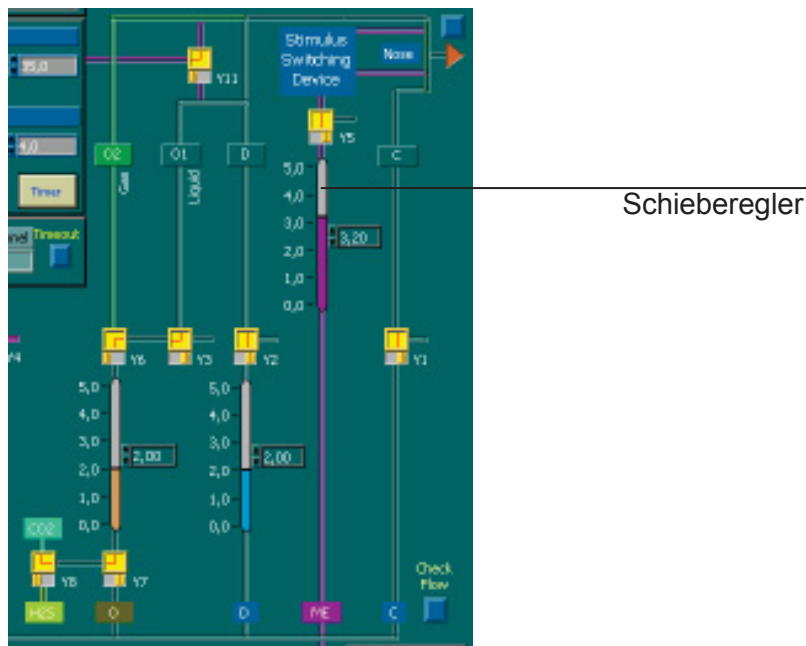


Abb. 10: Bereich der Ventile und Schieberegler für die Massenflussregler (vergrößerter Ausschnitt)

Die entstehende Flussrate hängt vom Typ des installierten Massenflussreglers ab. Im Olfaktometer befinden sich die Massenflussregler Tylan FC2900/FM3900 der Firma Mykrolis (Billerica, Massachusetts). Laut Herstellerangaben liegt die Genauigkeit dieser Massenflussregler bei 0,1% des Maximaldurchflusses, der in diesem Fall 10 l/min beträgt. Die Massenflussregler wurden von Mitarbeitern der Firma Burghart Medizintechnik auf Sauerstoff geeicht. Dies hat zur Folge, dass bei Durchfluss von CO₂ der Maximaldurchfluss bei nur etwa 70% liegt. Alle eingestellten Flüsse werden zur Sicherheit mit einem externen Flussmesser gemessen. Um die einzelnen Flüsse zu messen, müssen die Ventile für die jeweils anderen Flüsse so geschaltet werden, dass der zu messende Luftstrom dadurch nicht beeinflusst wird. Soll also der Fluss von O (Odorant) bestimmt werden, müssen die gelben Schalter so eingestellt werden, dass durch die Massenflussregler von D, ME und C kein Gas fließt.

4.3.5 Messung der CO₂-Konzentrationen

Zur Kontrolle der errechneten CO₂-Konzentrationen werden diese mit dem Narkosegerät Datex ADU 95 AS 3 der Firma GE Healthcare Clinical Systems (Helsinki, Finnland) gemessen. Da das Narkosegerät laut Herstellerangaben Konzentrationen oberhalb von 15 Vol.-% nicht zuverlässig misst, werden die errechneten Konzentrationen 1,0; 3,0; 5,0; 7,0; 9,1; 11,0; 13,0 und 15,0 Vol.-% jeweils dreimal gemessen und daraus der Mittelwert gebildet.

Das Narkosegerät misst die CO₂-Konzentration in Vol.-% und rechnet diesen Wert anschließend in mmHg um. Die Umrechnung erfolgt auf Grundlage des bei jedem Einschalten des Gerätes gemessenen Umgebungsdruckes. Die Empfindlichkeit liegt laut Herstellerangaben bei 0,1 Vol.-%. Die Rückrechnung der gemessenen Konzentration in mmHg wird anhand folgender Gleichung ohne Berücksichtigung des Umgebungsdruckes vorgenommen.

$$\text{Konz. (Vol.-%)} = \text{Konz. (mmHg)} / 7,6$$

Berechnete Konz. (Vol.-%)	Gemessene Konz. (mmHg)			Mittelwert gem. Konz. (mmHg)	Mittelwert gem. Konz. (Vol.-%)	Standard- abweichung (Vol.-%)
	Messung 1	Messung 2	Messung 3			
1,0	9	8	8	8,33	1,1	0,1
3,0	23	22	23	22,67	3,0	0,1
5,0	39	40	39	39,33	5,2	0,1
7,0	55	55	55	55	7,2	0
9,1	71	71	71	71	9,3	0
11,0	86	86	85	85,67	11,3	0,1
13,0	114	106	105	108,33	14,3	0,1
15,0	114	114	114	114	15,0	0

Tab. 2: CO₂-Konzentrationen berechnet und gemessen

4.4 Versuchsdurchführung

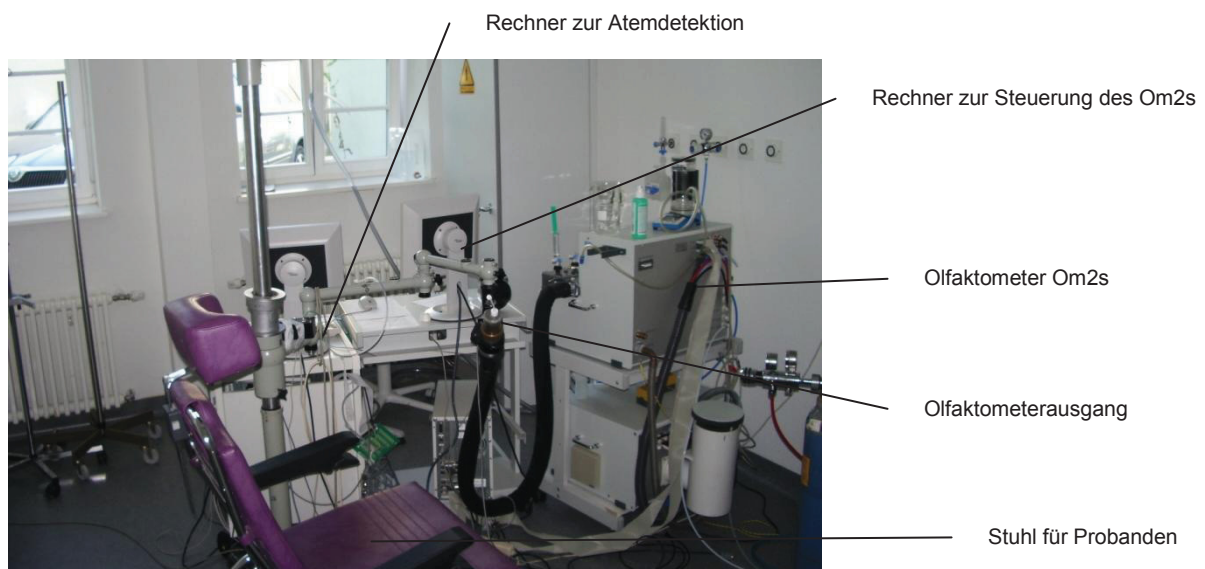


Abb.11: Versuchsaufbau im Riechkeller der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der FSU Jena

Die Versuchsdurchführung findet in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in Jena in einem gut belüfteten Raum statt (Abb. 11). Die Teilnehmer bietet sich bereits im Rahmen der Aufklärung einige Tage vor dem Versuch die Möglichkeit den Geräteaufbau zu betrachten.

4.4.1 Geräteaufbau

Zur Versuchsdurchführung werden zwei Geräte benötigt. Zum einen das oben beschriebene Flussolfaktometer nach Kobal, und zum anderen ein Druckdifferenzmanometer der Firma Sensing and Control (Honeywell Inc., Minneapolis, MN, USA). Das Druckdifferenzmanometer ist über einen Teflonschlauch mit dem linken Nasenloch des Probanden verbunden und dient der Kontrolle der Atmung.

4.4.2 Gliederung der Versuche

Die Versuchsdurchführung findet jeweils einige Tage nach der Anamnese und dem Riechtest statt. Sie kann in vier Teilversuche gegliedert werden.

- 1) Orthonasale Stimulation bei Nasenatmung (OSNA)
- 2) Orthonasale Stimulation bei Mundatmung (OSMA)
- 3) Retronasale Stimulation bei Nasenatmung (RSNA)
- 4) Retronasale Stimulation bei Mundatmung (RSMA)

Im ersten Teilversuch erfolgt die Reizung von orthonasal bei Nasenatmung. Ein Teflonschlauch der Firma ATMOS Medizin Technik GmbH & Co.KG (Lenzkirch, Deutschland) mit einem äußeren Durchmesser von ca. 4 mm und einem inneren Durchmesser von ca. 2 mm wird in die rechte Nase vorgeschoben, so dass die Öffnung im Vestibulum nasi zu liegen kommt (Abb. 12). Im anderen Nasenloch steckt ein mit Schaumstoff verdickter Teflonschlauch (Nasensadapter der Größe 2 oder Größe 3, ATMOS Medizin Technik GmbH & Co.KG), der zum Druckdifferenzmanometer führt. Das mit Schaumstoff verdickte Ende füllt das linke Nasenloch soweit aus, dass keine Luft zwischen Schaumstoffverdickung und Nasenwand hindurch gelangt. Der Proband atmet während des Interstimulusintervalls durch die Nase. Bei Reizung hält der Proband die Luft an, öffnet den Mund leicht und lässt das weiche Gaumensegel offen. Die Luft strömt so von vorne durch die Nase und kann über den Mund abfließen.

Im zweiten Versuchsteil erfolgt die Reizung ebenfalls von orthonasal (Abb 12). Der Versuchsaufbau ist analog zu dem im ersten Versuchsteil. Der Unterschied besteht darin, dass der Proband im Interstimulusintervall durch den Mund atmet, wobei der weiche Gaumen geschlossen werden soll. Um sicher zu gehen, dass keine Ausatemluft in die Nase gelangt, soll

der Proband während des Interstimulusintervalls das rechte Nasenloch mit dem rechten Zeigefinger zusätzlich verschließen. Der Olfaktometerschlauch kann während des Interstimulusintervalls aus der Nase genommen werden. Keiner der Probanden hat diese Option wahrgenommen. Zur Überprüfung des velopharyngealen Verschlusses wird wiederum das Druckdifferenzmanometer herangezogen. Auf dem Bildschirm darf keine Auslenkung der Atemkurve erkennbar sein.



Abb. 12: Position des Olfaktometerschlauchs bei orthonasaler (links) und retronasaler (rechts) Stimulation. Der Luftstrom ist als gestrichelte Linie dargestellt. Bei orthonasaler Reizung ist das Gaumensegel offen, so dass die Luft durch den Mund entweichen kann. Bei retronasaler Stimulation wird das Gaumensegel geschlossen. Die Luft strömt von hinten nach vorne durch die Nase.

Im dritten Versuchsteil wird von retronasal gereizt. Hierzu wird ein Absaugkatheter der Firma tyco Healthcare (KENDALL, Neustadt [Donau], Germany) (Charge 08) mit einem äußeren Durchmesser von 2,7 mm entlang des unteren Nasenganges soweit eingeführt, bis er an die Rachenwand anstößt. Nach fühlbarem Kontakt mit der Rachenwand wird der Absaugkatheter um 1-2 cm zurückgezogen. Das Ende des Schlauchs liegt nun posterior der Choanen und cranial des weichen Gaumensegels (Abb. 12). Es ist darauf zu achten, dass kein Niesreiz auftritt. Die Folge hiervon wäre eine Steigerung der Sekretion und eventuell eine Verfälschung der Messergebnisse, aufgrund verminderter Empfindlichkeit für Kohlendioxid. Tritt starker Niesreiz auf, muss der Versuch abgebrochen werden. Es besteht jedoch die Möglichkeit den Versuchsteil zu einem späteren Zeitpunkt zu wiederholen. Der Proband atmet in diesem Versuchsteil, wie im ersten Versuchsteil durch die Nase. Bei Reizgabe soll der Proband die Luft anhalten. Im Gegensatz zur orthonasalen Reizung bleibt das weiche Gaumensegel nun geschlossen, um zu verhindern, dass der Luftstrom mit dem CO₂ in den Mundrachen gelangt.

Im vierten und letzten Versuchsteil erfolgt die Reizung retronasal, wobei der Proband durch den Mund atmet. Das weiche Gaumensegel soll wieder verschlossen sein und zur sicheren Vermeidung der nasalen Atmung, wird das rechte Nasenloch zusätzlich mit dem rechten

Zeigefinger verschlossen. Die Kontrolle erfolgt wieder mithilfe des Druckdifferenzmanometers. Bei Reizgabe wird der Zeigefinger vom Nasenloch genommen, wobei der weiche Gaumen verschlossen bleibt. Auch das kann mit dem Druckdifferenzmanometer kontrolliert werden.

4.4.3 Registrierung der Atmung

Die Registrierung der Atmung erfolgt mit einem Druckdifferenzmanometer der Firma Sensing and Control Honeywell Inc., einer A/D-Wandlerkarte vom Typ AT-MIO-16XE-50 der Firma National Instruments (Austin, Texas) und einem von der Arbeitsgruppe Wächter (Gudziol und Wächter 2004) dafür entwickelten LabView-Programm. Ein mit Schaumgummi umhüllter Polyethylenschlauch wird in die linke Nase eingebracht. Dieser Schlauch wird mit einer der zwei Öffnungen des Druckdifferenzmanometers verbunden. Die andere Öffnung bleibt offen. Das Manometer wandelt die durch die Atmung erzeugten Druckdifferenzen in analoge Spannungen um, welche von der Wandlerkarte im Abstand von 5ms abgerufen werden. Mithilfe des LabView-Programms wird eine entsprechende Atemkurve dargestellt. Die Registrierung dient zur Überwachung der korrekten Atemtechnik.

Abbildung 13 zeigt die Grafik für die Ruheatmung. In der Regel benötigen die Probanden einige Minuten um sich an die Situation zu gewöhnen. In dieser Zeit ist die Atmung etwas unruhig. Mit den Versuchen wird erst begonnen, wenn sich die Atmung beruhigt hat.

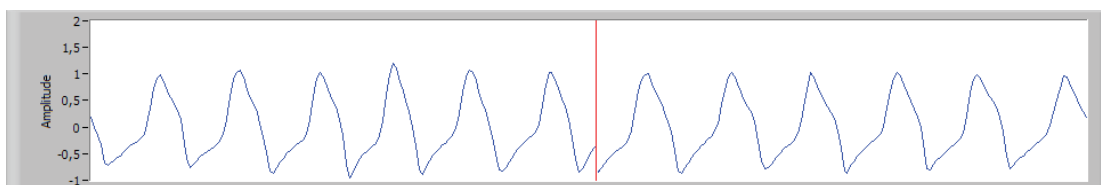


Abb. 13: Nasenatmung

Das Druckdifferenzmanometer ist so angeschlossen, dass bei der Inspiration ein Ausschlag nach oben zu sehen ist, bei der Expiration ein Ausschlag nach unten.

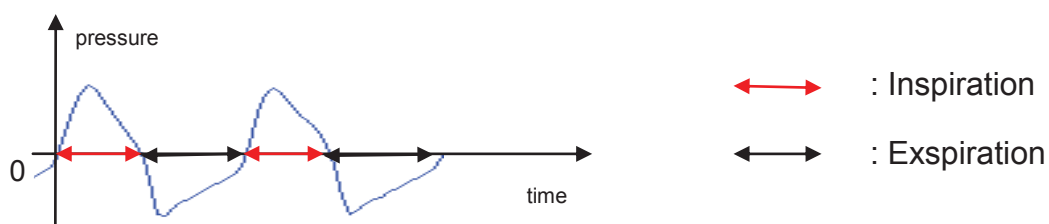


Abb. 14: vergrößerter Atemkomplex

Wie bereits erwähnt, können die Probanden nach der Aufforderung die Luft anzuhalten noch einmal tief Luft holen. Die Reizgabe erfolgt unter Kontrolle der Atemkurve erst wenn der Proband die Luft anhält (roter Pfeil in Abb. 15).

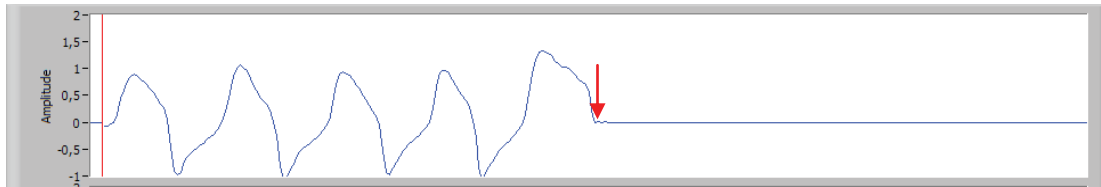


Abb. 15: Nasenatmung, Luft auf Kommando angehalten

Die Aufzeichnung des Druckdifferenzmanometers bei Mundatmung und Verschluss des rechten Nasenloches mit dem rechten Zeigefinger zeigt Abbildung 16. Die Linie darf keinen Ausschlag zeigen. Es war jedoch nicht möglich eine Gerade ohne leichte Ausschläge zu erhalten. Die kleinen Unregelmäßigkeiten werden vermutlich durch geringe Druckschwankungen in der Nase erzeugt.

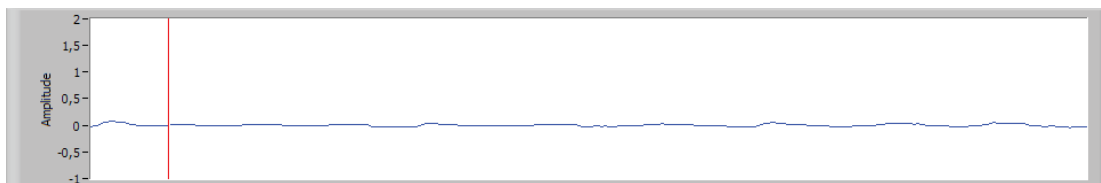


Abb. 16: Mundatmung, rechtes Nasenloch wird zugehalten

Die spezielle Atemtechnik bei den einzelnen Versuchsabschnitten muss genau eingehalten werden und gegebenenfalls mehrmals mit dem Probanden geübt werden. Probleme bei der Atemtechnik bereitet insbesondere die Koordination des velopharyngealen Verschlusses.

Bei orthonasaler Reizung soll der weiche Gaumen während der Stimulation offen sein. Einigen Probanden gelingt dies nicht sofort. Es ist nicht die gewohnte Linie, wie in Abbildung 15 zu sehen, sondern eine gezackte Linie (Abb. 17).

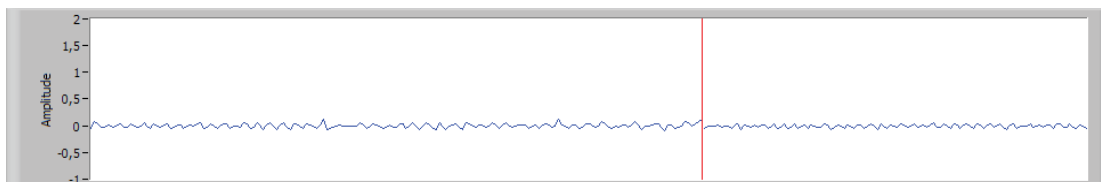


Abb. 17: Luft angehalten, Reizung orthonasal, weicher Gaumen zu

Die kleinen Ausschläge werden durch den Luftstrom aus dem Olfaktometer erzeugt. Bei offenem weichen Gaumen kann die Luft durch den ebenfalls geöffneten Mund entweichen. Ist der weiche Gaumen jedoch geschlossen, reicht die restliche Nasenöffnung des rechten

Nasenloches nicht aus, um die Druckdifferenzen völlig auszugleichen. Diese werden vom Druckdifferenzmanometer registriert und erscheinen als kleine Zacken auf dem Bildschirm.

4.4.4 Reizapplikation

Die Reizapplikation erfolgt sowohl bei ortho-, als auch bei retronasaler Reizung intranasal und bei angehaltener Luft. Nur so kann garantiert werden, dass sich immer dieselbe Konzentration des Duftstoffes bei Reizung in der Nase befindet. Die Reizdauer beträgt 1s. Um sicher zu gehen, dass keine Habituation auftritt, beträgt das Interstimulusintervall mindestens 40 Sekunden. Nach dieser Zeit wird der Proband aufgefordert die Luft anzuhalten und die Reize werden appliziert. Es werden dem Probanden immer drei Reize angeboten, von denen nur einer eine bestimmte CO₂-Konzentration enthält. Die Reize werden vom Versuchsleiter vorher angekündigt. Die Aufgabe des Probanden besteht darin den CO₂-Reiz zu identifizieren.

4.4.5 Versuchsprotokoll

Zur Dokumentation wird in Microsoft Office Excel 2007 auf einem zweiten Rechner eine Tabelle erstellt (Tab. 3). In die Tabelle werden für jeden Probanden Name, Vorname, das Geburtsdatum, das Datum der Messung sowie Beginn und Ende der Messung eingetragen. Des Weiteren wird die Art der Messung eingetragen (z.B. retronasal, Nasenatmung). Am Ende jeder Messung wird die Schwelle ebenfalls mit Microsoft Office Excel errechnet und in ein dafür vorgesehenes Feld eingetragen.

Reiz: CO ₂	Datum:				
PROBAND:					
Name:		Vorname:			
Geb.-Datum:					
Beginn:		Ende:		Dauer:	
Messung:					
Schwelle:					
Nr.:	CO ₂ (l/min)	Dil (l/min)	[CO ₂] (Vol.-%)		
0.01	0,57	7,93	1,0		
0.02			BLANK		
0.03			BLANK		
0.04			BLANK		
0.05	1,67	6,7	3,0		
0.06			BLANK		
0.1	2,85	5,65	5,0		
0.2			BLANK		
0.3			BLANK		
0.4	3,78	4,27	7,0		
0.5			BLANK		
0.6			BLANK		
1.1			BLANK		
1.2			BLANK		
1.3	4,88	3,2	9,1		
1.4			BLANK		
1.5	5,83	2,12	11,0		
1.6			BLANK		
2.1	1,04	6,96	13,0	100% Flasche	
2.2			BLANK		
2.3			BLANK		
2.4			BLANK		
2.5	1,2	6,8	15,0		
2.6			BLANK		
3.1			BLANK		
3.2	1,37	6,67	17,0		
3.3			BLANK		
3.4	1,54	6,5	19,2		
3.5			BLANK		
3.6			BLANK		
4.1			BLANK		
4.2	1,7	6,38	21,0		
4.3			BLANK		

Tab. 3: Versuchsprotokoll

Der Tabelle können die Reihenfolge der Reizapplikation sowie der Durchfluss durch die Massenflussregler von Odorant und Dilution entnommen werden. Die sich in dieser Tabelle befindenden Flüsse sind mit dem Gilibrator gemessen und entsprechen nicht der Anzeige auf dem Olfaktometer. Dennoch dienen die Angaben zur Kontrolle der korrekten Durchflüsse,

da die am Olfaktometer angezeigten Flüsse in etwa mit den Angaben in der Tabelle übereinstimmen müssen. Bei großen Differenzen sollte der Versuch abgebrochen und die Einstellungen überprüft werden, d.h. es müssen alle Leitungen, sowie die Verbindung zwischen Rechner und Olfaktometer überprüft werden. Des Weiteren sollten die Flüsse mit dem Gilibrator nachgemessen werden. Die Nummer in der ersten Spalte gibt an, in welchem Ordner die entsprechende Konzentration gespeichert ist. Zur besseren Übersicht sind die Triplets abwechselnd blau und schwarz markiert. Die ermittelten Wendepunkte (W1, W2, W3, W4, W5, W6, W7) werden jeweils in die Spalte hinter der entsprechenden Konzentration eingetragen.

4.4.6 Platzierung und Instruktion der Probanden

Die Versuche finden in einem klimatisierten Raum in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der FSU Jena statt. In demselben Raum wird jeweils einige Tage vorher die Aufklärung, sowie der Riechtest mithilfe der „Sniffin‘Sticks“ durchgeführt. Die Probanden werden am Tag der Schwellenbestimmung nochmals kurz über die Gerätschaften und deren Funktion aufgeklärt. Jeder Proband nimmt in einem bequemen Stuhl mit individuell einstellbaren Kopf-, Arm- und Beinteilen Platz und wird angewiesen eine entspannte Haltung einzunehmen. Anschließend wird der Polyethylenschlauch sanft in die Nase vorgeschoben.

Wie bereits im Kapitel 3.4.2 beschrieben, richtet sich die Lage des Schlauches nach dem Reizmodus. Bei orthonasaler Reizung befindet sich das Schlauchende im Vestibulum nasi, während bei retronasaler Reizung der Schlauch cranial des weichen Gaumensegels liegt (Abb. 12). Der Olfaktometerschlauch ist an einer einstellbaren Halterung befestigt und lässt sich so den jeweiligen Gegebenheiten anpassen.



Abb. 18: Probandin während der Versuchsdurchführung;
links: retronasale Reizung; **rechts:** orthonasale Reizung

In Abhängigkeit vom Reizmodus erfolgt auch die Patientenweisung bezüglich der Atmung. Der Proband atmet bei jedem Teilversuch nach einem bestimmten Muster.

1) **Orthonasale Reizung bei Nasenatmung**

Der Proband atmet im Interstimulusintervall durch die Nase. Bei Reizgabe soll der Proband die Luft anhalten, wobei das weiche Gaumensegel offen bleibt und der Mund leicht geöffnet wird.

2) **Orthonasale Reizung bei Mundatmung**

Im Interstimulusintervall atmet der Proband durch den Mund. Das rechte Nasenloch, in dem sich der Polyethylen Schlauch vom Olfaktometer befindet, wird zusätzlich zur sicheren Vermeidung der nasalen Atmung mit dem rechten Zeigefinger verschlossen. Im Reizintervall hält der Proband die Luft an, der weiche Gaumen sowie der Mund sind offen.

3) **Retronasale Reizung bei Nasenatmung**

Der Proband wird aufgefordert im Interstimulusintervall durch die Nase zu atmen. Bei Reizgabe soll die Versuchsperson die Luft anhalten, wobei der weiche Gaumen vom Gaumensegel verschlossen wird.

4) **Retronasale Reizung bei Mundatmung**

Im letzten Versuchsteil atmet der Proband durch den Mund. Im Reizintervall hält der Proband die Luft an. Das Gaumensegel ist geschlossen.

Die Probanden werden vor Versuchsbeginn darauf hingewiesen, dass sie beim Kommando „Luft anhalten!“ noch einmal tief einatmen können. Der Zeitpunkt, ab dem die Probanden die Luft anhalten, ist mithilfe des Druckdifferenzmanometers und des LabView-Programms sichtbar (siehe Abb. 15).

Bei orthonasaler Reizung sollen der weiche Gaumen sowie der Mund offen sein, so dass die in die Nase einströmende Luft durch den Mund entweichen kann. Die Atemkurve muss eine flache Linie sein. Dies stellt für die Probanden in der Regel kein Problem dar.

Bei retronasaler Reizung soll der weiche Gaumen im Reizintervall geschlossen bleiben, so dass die Luft von hinten nach vorne strömt.

Die Probanden werden nach jedem Tripletts gefragt, wie sich der wahrgenommene Reiz anfühlt. Auf diese Weise kann ausgeschlossen werden, dass ein eventueller Fehler im Schaltmechanismus zu einer Flussänderung am Olfaktometerausgang führt, was fälschlicherweise einen Reiz erzeugen würde. Die Aussagen der Probanden werden in das Versuchsprotokoll eingetragen. Bei Mundatmung während des Interstimulusintervalls können die Probanden während der Versuchsdurchführung nicht sprechen. Der Versuchsdurchführer gibt den Probanden fünf Begriffe (kribbeln, leicht sauer, brennen, stechen, perlendes Gefühl), aus denen der Proband den jeweiligen per Fingerzeig angibt.

4.4.7 Schwellenbestimmung

Die Wahrnehmungsschwelle wird nach der von Doty beschriebenen Staircase-Methode bestimmt (Doty et al. 1995). Dazu werden die Tripletts in zunehmender Konzentration präsentiert, bis eine CO₂-Konzentration zweimal hintereinander richtig erkannt wird und somit die Wahrnehmungsschwelle überschritten ist. Dies entspricht dem ersten Wendepunkt (W1). Nun erfolgt die Reizung mit der nächst schwächeren CO₂-Konzentration. Die Konzentration wird so lange erniedrigt, bis die Wahrnehmungsschwelle wieder unterschritten ist und der Proband den Reiz nicht mehr identifizieren kann. Dann ist der zweite Umkehrpunkt (W2) erreicht. Es folgt nun wieder die Prüfung in aufsteigender Konzentration, bis der Proband den richtigen Reiz zweimal hintereinander richtig identifizieren kann (W3), usw. Auf diese Weise werden insgesamt sieben Wendepunkte ermittelt. Das arithmetische Mittel der vier letzten Wendepunkte ergibt die Schwelle.

Aus drei Gründen wird diese Art der Schwellenbestimmung gewählt:

- 1) Die Schwellenbestimmung mit dem up-and-down Verfahren ist mit dem Olfaktometer gut realisierbar
- 2) Eine Studie von Doty, in der die test-retest-reliability von zehn verschiedenen Geruchsprüfungen getestet wird, zeigt, dass die Wahrnehmungsschwelle von Geruchsprüfungen, deren Ergebnis auf einem einmaligen Anstieg der Konzentration beruht, weniger verlässlich bestimmt wird, als bei solchen, die die Staircase-Methode benutzen (Doty et al. 1995).
- 3) Albrecht et al. zeigen des Weiteren, dass die Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle mit den „Sniffin‘Sticks“, die nach demselben Muster erfolgt, eine hoch verlässliche Methode für die Geruchsprobe ist, auch wenn der Test mehrmals pro Tag bzw. über einen längeren Zeitraum hinweg wiederholt wird (Albrecht et al. 2008).

4.5 Parametergewinnung

Die ermittelten Wendepunkte werden, wie bereits erwähnt in das Versuchsprotokoll eingetragen. Tabelle 4 zeigt beispielhaft ein solches ausgefülltes Versuchsprotokoll.

Die Schwelle errechnet sich aus dem Mittelwert der letzten vier Wendepunkte. Für die in Tabelle 4 dargestellte Messung, bei der es sich, wie im Protokoll angegeben, um eine orthonasale Reizung bei Nasenatmung (OSNA) handelt, erfolgt die Berechnung folgendermaßen:

$$\text{Schwelle} = (W7 + W6 + W5 + W4)/4 = (7,0 + 1,0 + 7,0 + 5,0)/4 = 5,0$$

Die Schwelle der Versuchsperson ist also 5,0 Vol.-% CO₂ bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.

Reiz: CO ₂	Datum:	####			
PROBAND:					
Name:	####	Vorname:	####		
Geb.-Datum:					
Beginn:	####	Ende:	####	Dauer:	####
Messung:	OSNA				
Schwelle:	5,03				
Nr.:	CO ₂ (l/min)	Dil (l/min)	[CO ₂] (Vol.-%)		
0.01	0,57	7,93	1,0	w6	keine Angabe
0.02			BLANK		
0.03			BLANK		
0.04			BLANK		
0.05	1,67	6,7	3,0	w2	keine Angabe, stechen leicht
0.06			BLANK		
0.1	2,85	5,65	5,0	w4	keine Angabe beim 2. Durchlauf
0.2			BLANK		
0.3			BLANK		
0.4	3,78	4,27	7,0	w3,w5,w7	Stechen
0.5			BLANK		
0.6			BLANK		
1.1			BLANK		
1.2			BLANK		
1.3	4,88	3,2	9,1		
1.4			BLANK		
1.5	5,83	2,12	11,0	w1	Stechen
1.6			BLANK		
2.1	1,04	6,96	13,0		100% Flasche
2.2			BLANK		
2.3			BLANK		
2.4			BLANK		
2.5	1,2	6,8	15,0		Stechen
2.6			BLANK		
3.1			BLANK		
3.2	1,37	6,67	17,0		
3.3			BLANK		
3.4	1,54	6,5	19,2		
3.5			BLANK		
3.6			BLANK		
4.1			BLANK		
4.2	1,7	6,38	21,0		
4.3			BLANK		

Tab. 4: Ausgefülltes Versuchsprotokoll

4.6 Statistik

Die statistische Berechnung erfolgt mit IBM® SPSS® 19.0 (IBM Corporation, Chicago, IL, USA). Das Gemischte Lineare Modell wird für die Statistische Auswertung gewählt. Zwei unabhängige Innersubjektfaktoren werden gewählt. Zum einen wird die „Stimulation“ (1: orthonasal, 2: retronasal) und zum anderen der „Atemweg“ (1: Mundatmung, 2: Nasenatmung) als Innersubjektfaktoren festgelegt.

Des Weiteren werden die Wahrnehmungsschwellen bei OSNA, OSMA, RSNA und RSMA nach α -Adjustierung auf 0,01 (0,05/6) mit dem t-Test verglichen.

Die Explorative Datenanalyse soll die Normalverteilung der Messwerte bestätigen. Die Normalverteilung wird einmal mit dem Probanden, der im Versuchsteil OSNA eine Wahrnehmungsschwelle von 13,3 Vol.-% aufweist und einmal ohne diesen Probanden berechnet.

	OSNA	OSMA	RSNA	RSMA	
Mittelwert	5,5970	4,4787	4,2241	3,8650	Mit Wert
Median	5,0300	4,5200	4,1932	4,0100	13,3
Schiefe	1,261	,078	,310	,275	Vol.-%
Kurtosis	3,219	-,756	-1,116	-,006	bei OSNA
Mittelwert	5,2482	4,4787	4,2241	3,8650	Ohne Wert
Median	5,0300	4,5200	4,1932	4,0100	13,3
Schiefe	-,084	,078	,310	,275	Vol.-%
Kurtosis	-,959	-,756	-1,116	-,006	bei OSNA

Tab. 5: Ergebnisse der Explorativen Datenanalyse, einmal mit dem Probanden BeLi und einmal ohne den Probanden BeLi (Schwellenwert 13,3 Vol.-%)

Betrachtet man den Mittelwert und den Median bei OSNA einmal bei der Berechnung mit dem Probanden BeLi und einmal ohne BeLi, stellt man in ersterem einen größeren Unterschied fest (Tab. 5). Auch die Schiefe und Kurtosis weisen deutlich höhere Werte auf, wenn der Wert 13,3 Vol.-% in die Statistik mit einbezogen wird. Bei OSMA, RSNA und RSMA ergeben sich keine Änderungen. Um normalverteilte Daten zu erhalten, wird die weitere statistische Berechnung für OSNA ohne den Probanden BeLi durchgeführt. Des Weiteren werden die Messwerte einiger Probanden nicht in der statistischen Auswertung berücksichtigt, da sie entweder einen „floor Effekt“ aufweisen oder während der Versuchsdurchführung zu starkem Niesreiz neigen. Folglich wird für die statistische Berechnung eine unterschiedliche Anzahl von Messwerten einbezogen (OSNA: n = 22, OSMA: n = 23, RSNA: n = 22, RSMA: n = 20). Die Signifikanz wird auf 0,05 festgelegt.

5 Ergebnisse

Die Wendepunkte der Probanden werden in Grafiken dargestellt. Des Weiteren werden die mittleren Wahrnehmungsschwellen für die verschiedenen Versuchsanordnungen miteinander verglichen. Die Buchstaben a-f, welche sich in den Grafiken bei den Wendepunkten 4-7 finden, geben die subjektive Empfindung der Probanden beim jeweiligen Reiz wider (Tab. 6). Bei den Wendepunkten 4 und 6 wird der Reiz von den Probanden definitionsgemäß nicht wahrgenommen. Diese Wendepunkte sind mit „a“ gekennzeichnet.

Abkürzung	Angabe des Probanden
a	Keine / falsche Angabe*
b	Kribbeln
c	Leicht sauer
d	Brennen
e	Stechen
f	Wie Mineralwasserflasche, die mit CO ₂ versetzt ist

Tab. 6: Subjektive Empfindung der Probanden bei Kohlendioxidreizung; *: wenn ein Proband einen blank innerhalb eines Triplets als den CO₂- Reiz angibt, wird dies als „falsche Angabe“ gewertet

Die Angaben der Probanden sind im Kapitel 4.1.1 zusammengefasst.

5.1 Ergebnisse bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Der Versuchsteil „orthonasale Reizung bei Nasenatmung“ kann bei insgesamt 24 Probanden durchgeführt werden. Bei einem dieser 24 Probanden tritt ein „floor Effekt“ auf. Ein weiterer Proband weist eine Wahrnehmungsschwelle von 13,3 Vol.-% auf. Diese beiden Messungen werden nicht in die Statistik einbezogen. Für die Auswertung liegen insgesamt 22 Messwerte vor.

In folgenden Diagrammen sind für jeden Probanden die sieben Wendepunkte dargestellt.

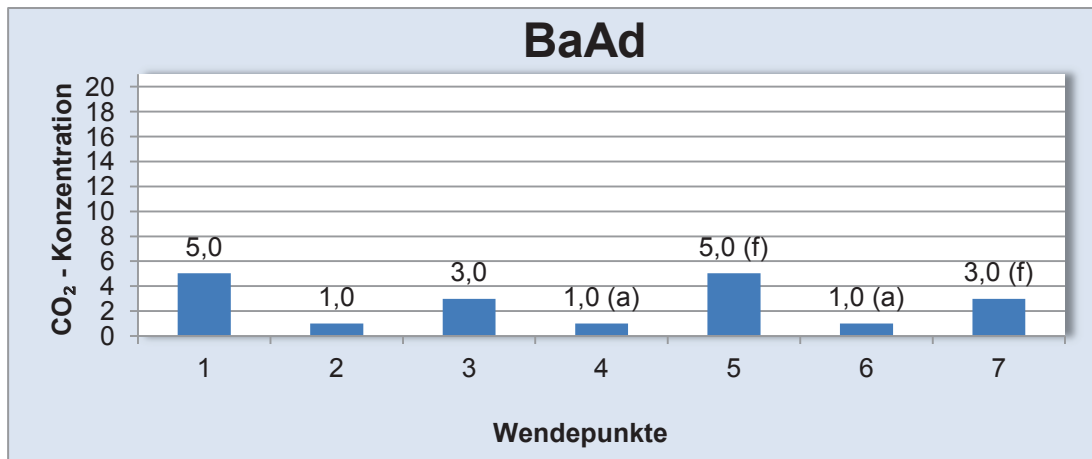


Abb. 19: Wendepunkte für BaAd bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle liegt hier bei 2,5 Vol.-% CO₂.

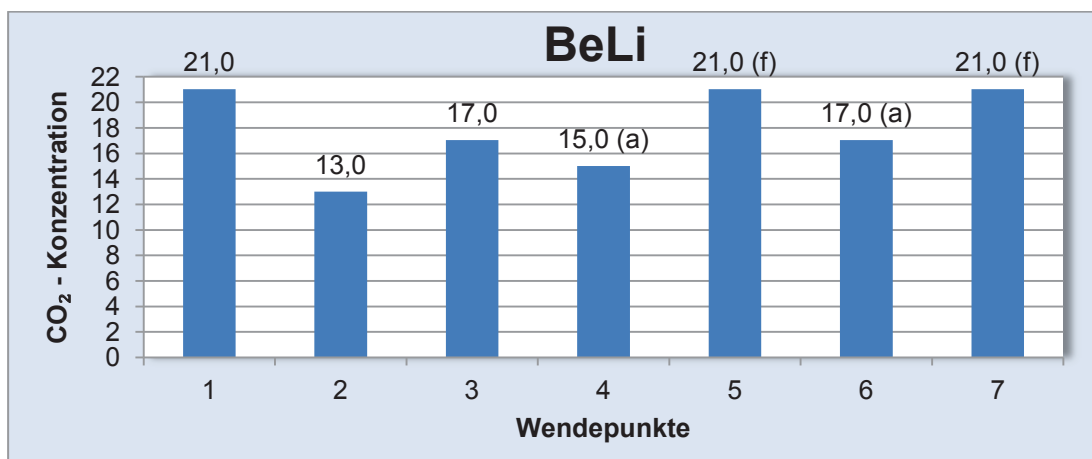


Abb. 20: Wendepunkte für BeLi bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für BeLi liegt bei 13,3 Vol.-% CO₂.

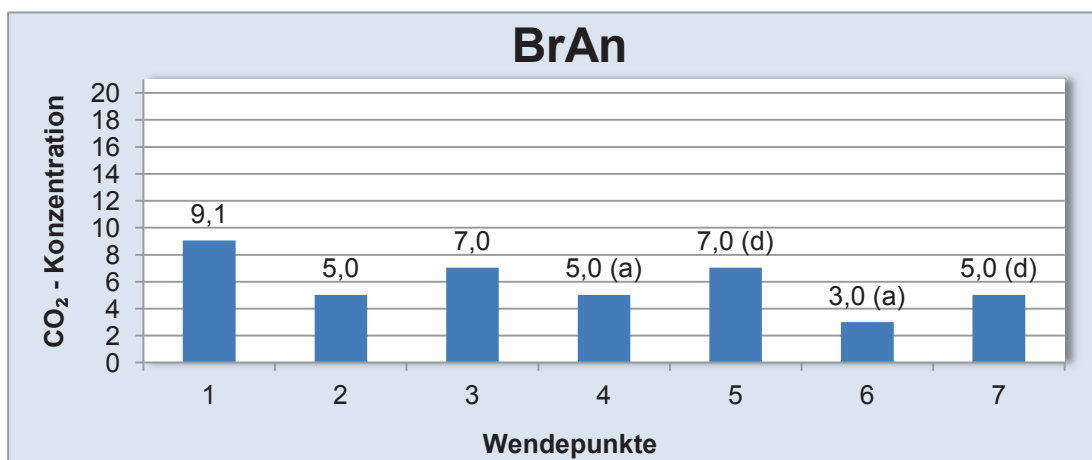


Abb. 21: Wendepunkte für BrAn bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für BrAn liegt bei 5,0 Vol.-% CO₂.

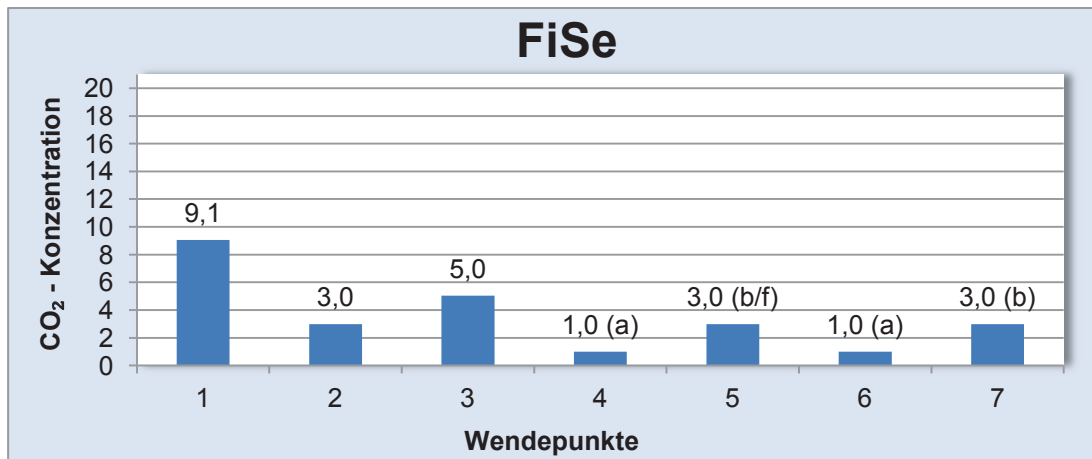


Abb. 22: Wendepunkte für FiSe bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für FiSe liegt bei 2,0 Vol.-% CO₂.

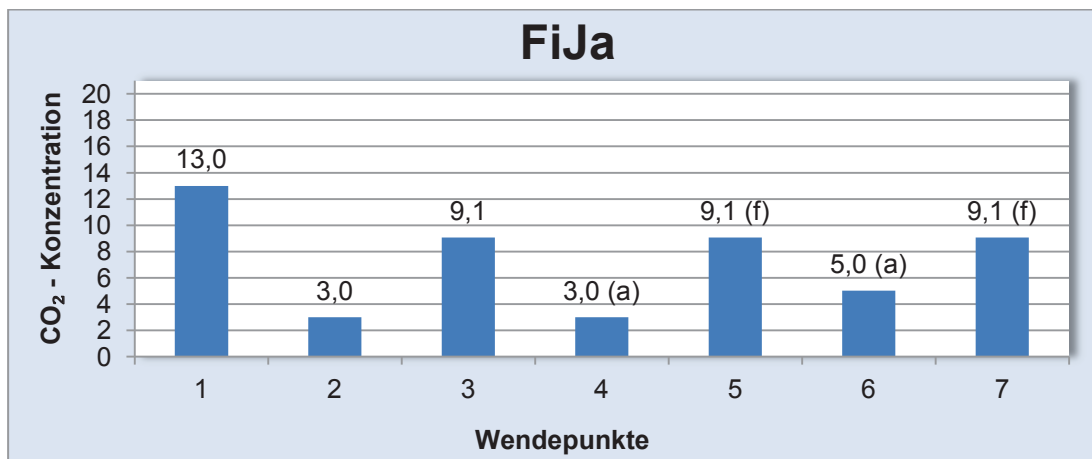


Abb. 23: Wendepunkte für FiJa bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für FiJa liegt bei 6,5 Vol.-% CO₂.

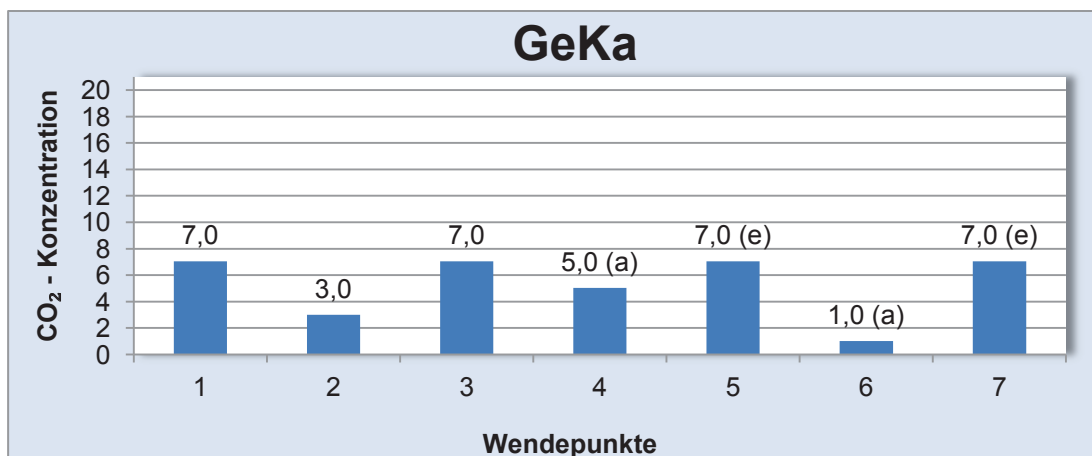


Abb. 24: Wendepunkte für GeKa bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für GeKa liegt bei 5,0 Vol.-% CO₂.

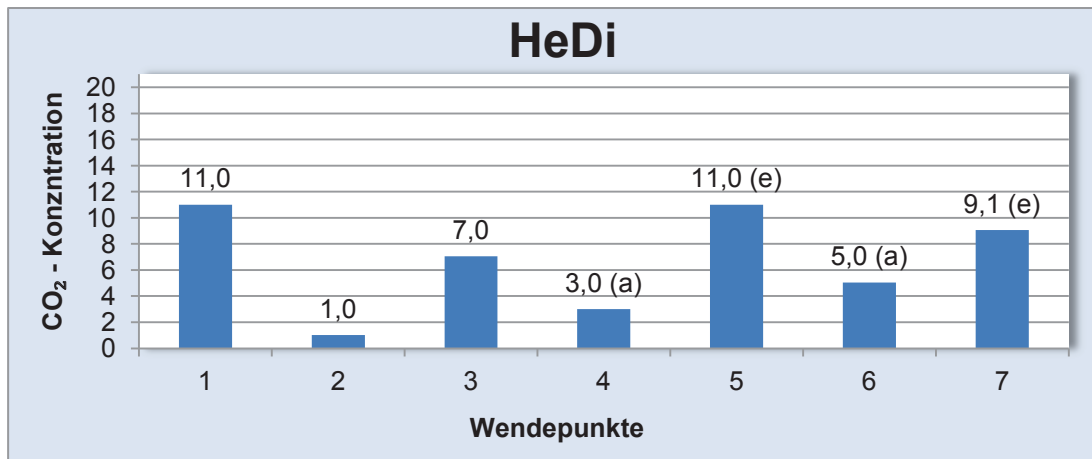


Abb. 25: Wendepunkte für HeDi bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für HeDi liegt bei 7,0 Vol.-% CO₂.

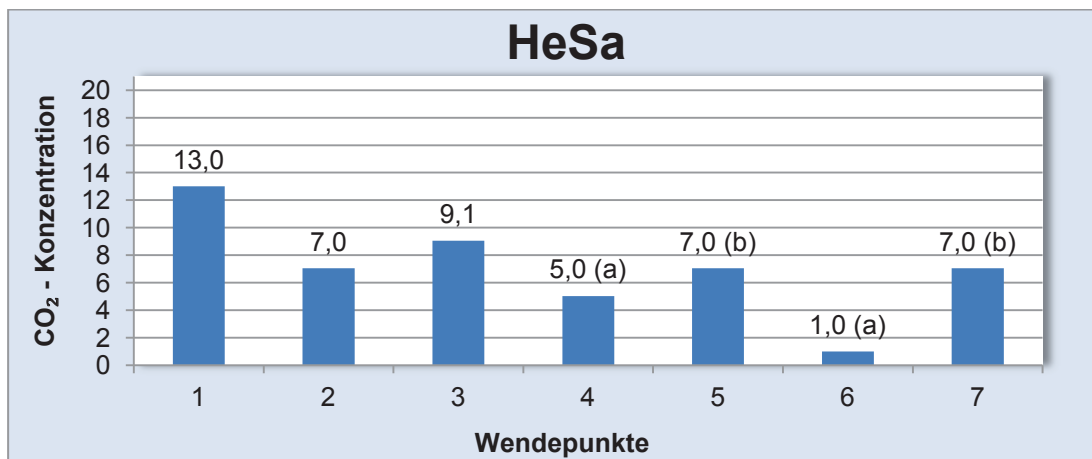


Abb. 26: Wendepunkte für HeSa bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für HeSa liegt bei 5,0 Vol.-% CO₂.

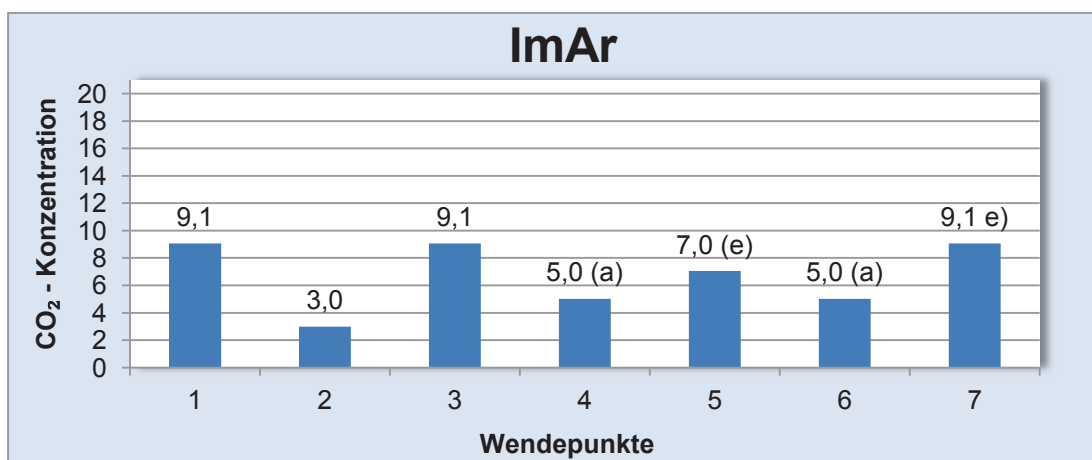


Abb. 27: Wendepunkte für ImAr bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für ImAr liegt bei 7,0 Vol.-% CO₂.

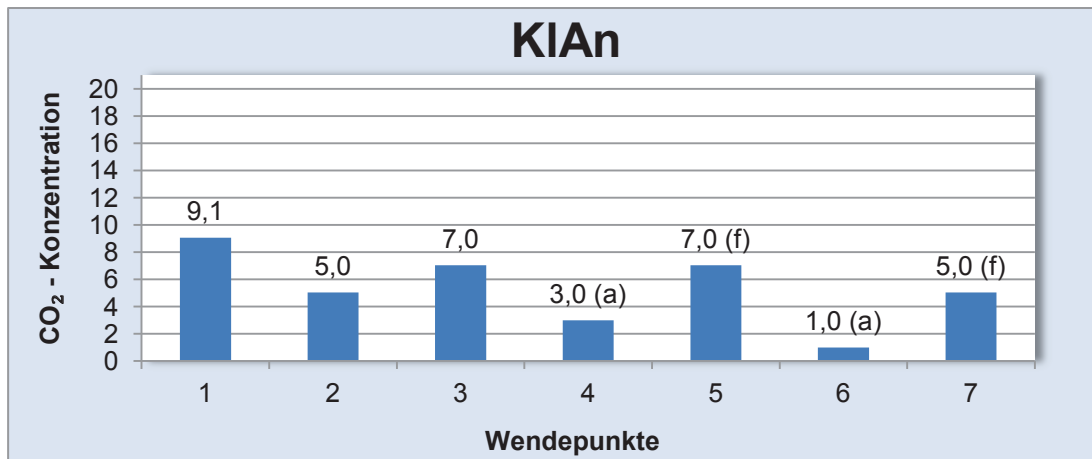


Abb. 28: Wendepunkte für KlAn bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für KlAn liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

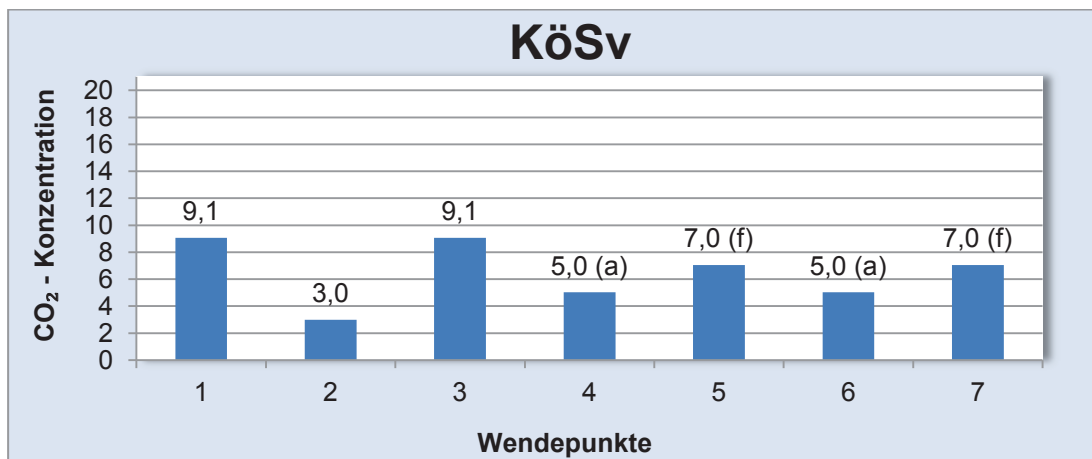


Abb. 29: Wendepunkte für KöSv bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für KöSv liegt bei 6,0 Vol.-% CO₂.

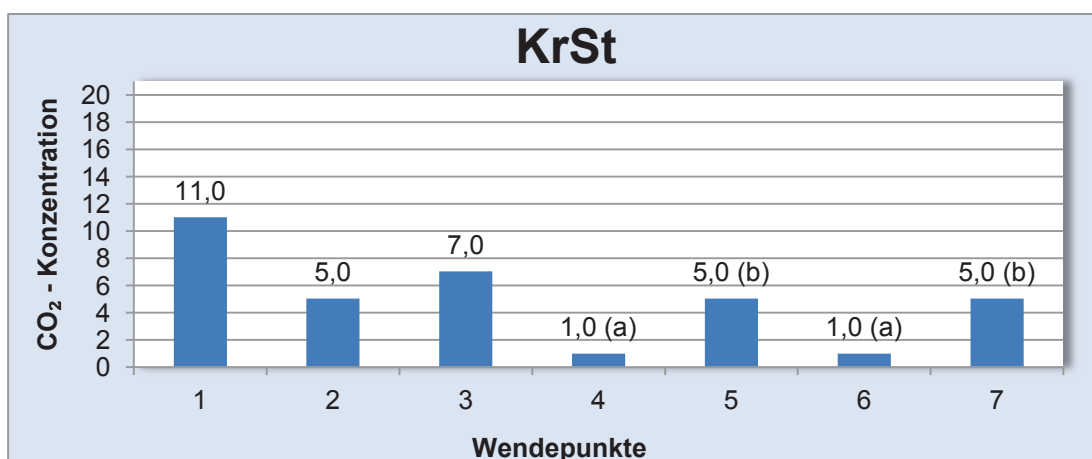


Abb. 30: Wendepunkte für KrSt bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für KrSt liegt bei 3,0 Vol.-% CO₂.

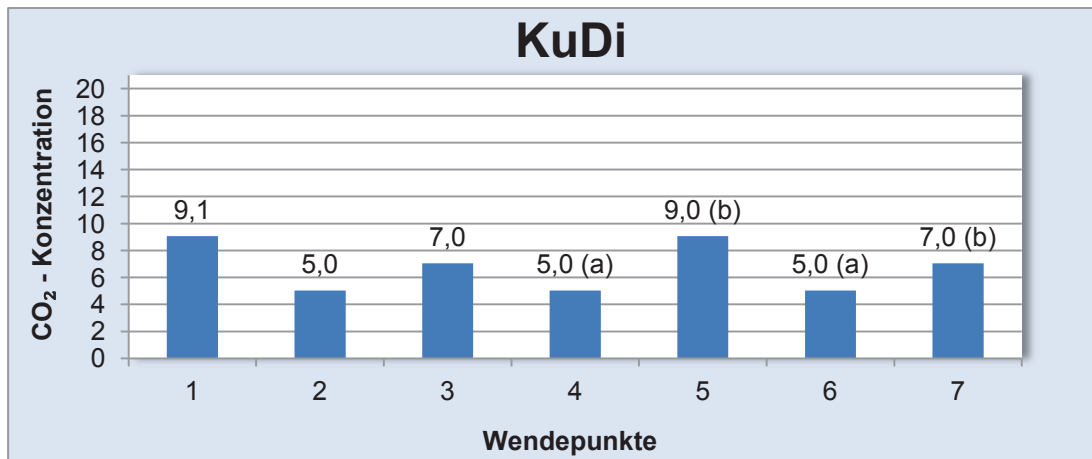


Abb. 31: Wendepunkte für KuDi bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für KuDi liegt bei 6,5 Vol.-% CO₂.

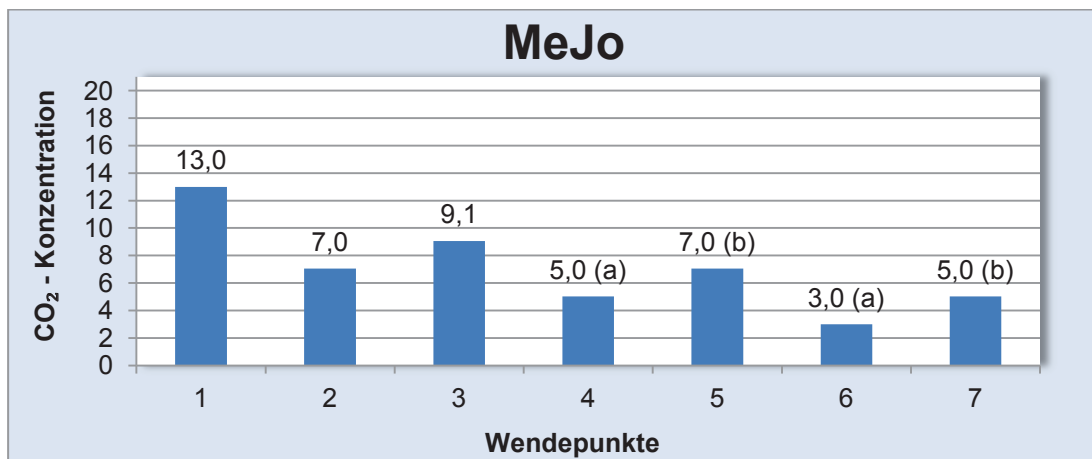


Abb. 32: Wendepunkte für MeJo bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für MeJo liegt bei 5,0 Vol.-% CO₂.

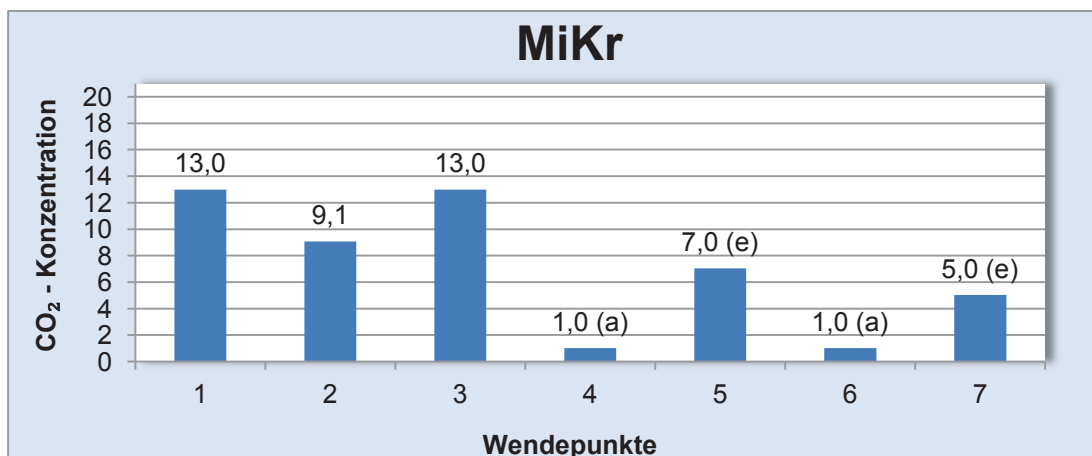


Abb. 33: Wendepunkte für MiKr bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für MiKr liegt bei 3,5 Vol.-% CO₂.

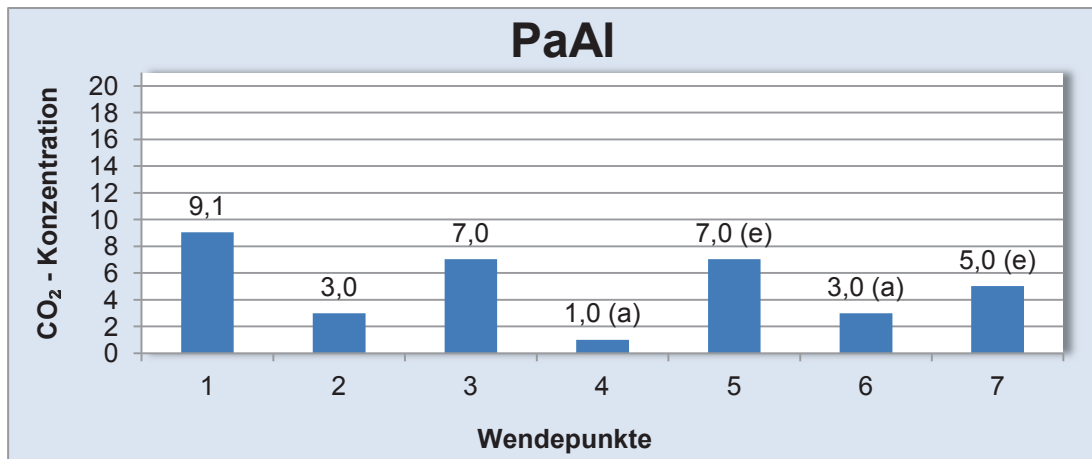


Abb. 34: Wendepunkte für PaAl bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für PaAl liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

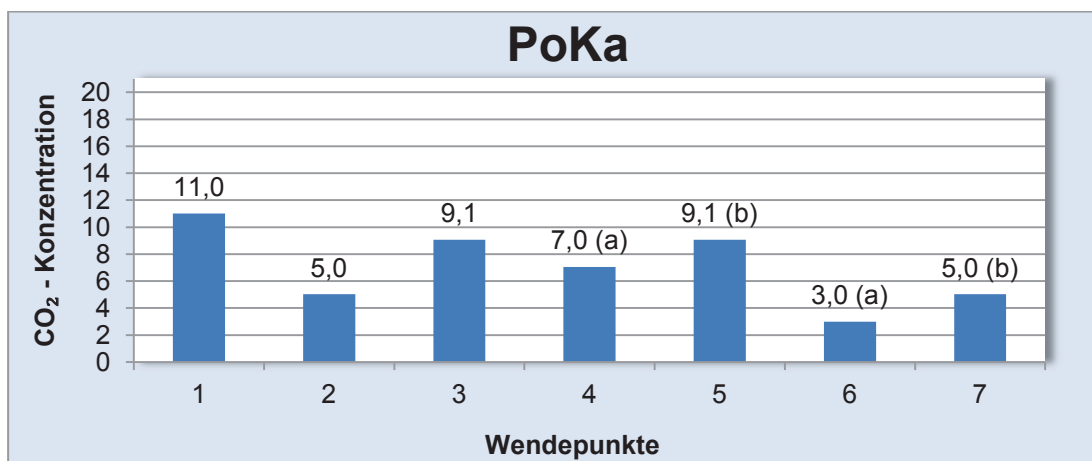


Abb. 35: Wendepunkte für PoKa bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für PoKa liegt bei 6,0 Vol.-% CO₂.

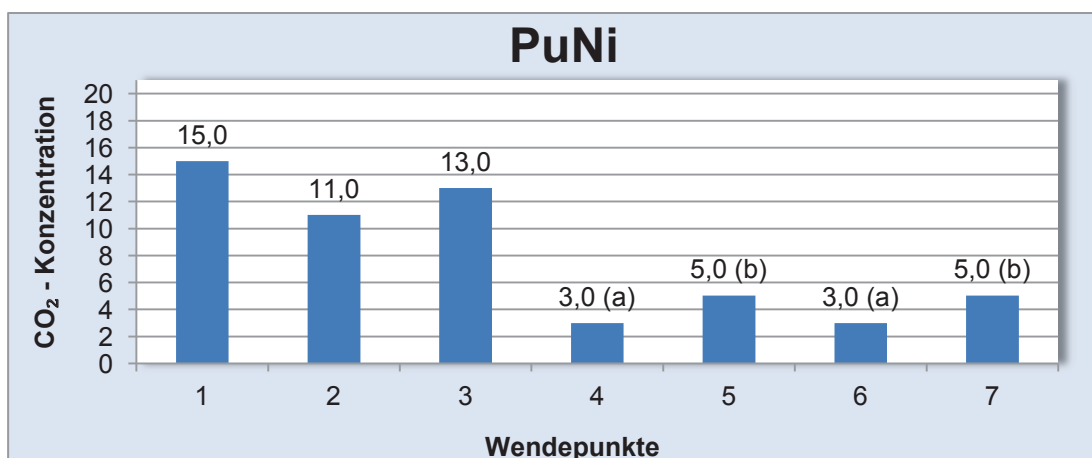


Abb. 36: Wendepunkte für PuNi bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für PuNi liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

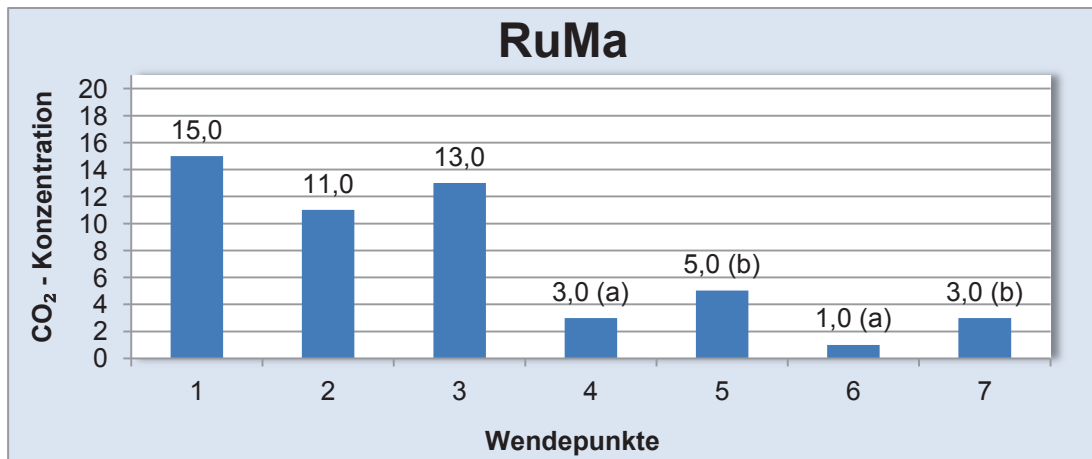


Abb. 37: Wendepunkte für RuMa bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für RuMa liegt bei 3,0 Vol.-% CO₂.

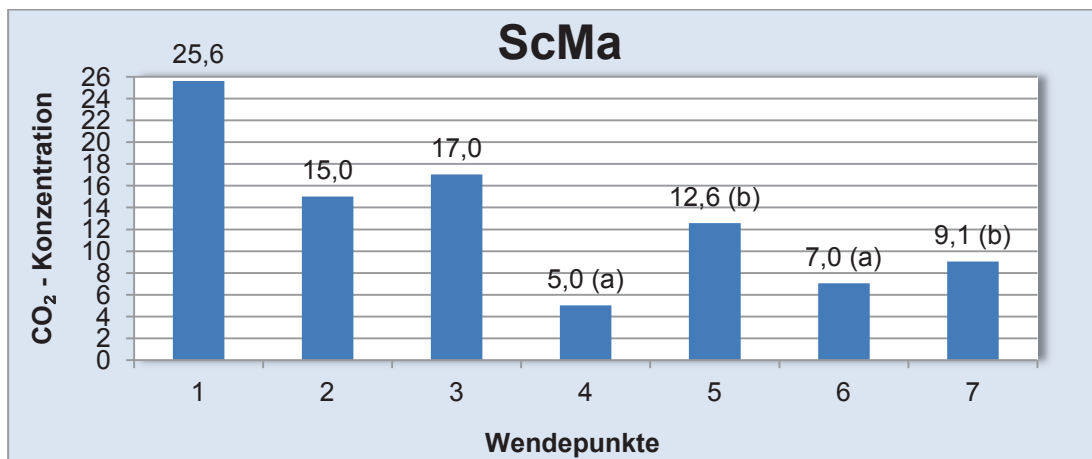


Abb. 38: Wendepunkte für ScMa bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für ScMa liegt bei 8,4 Vol.-% CO₂.

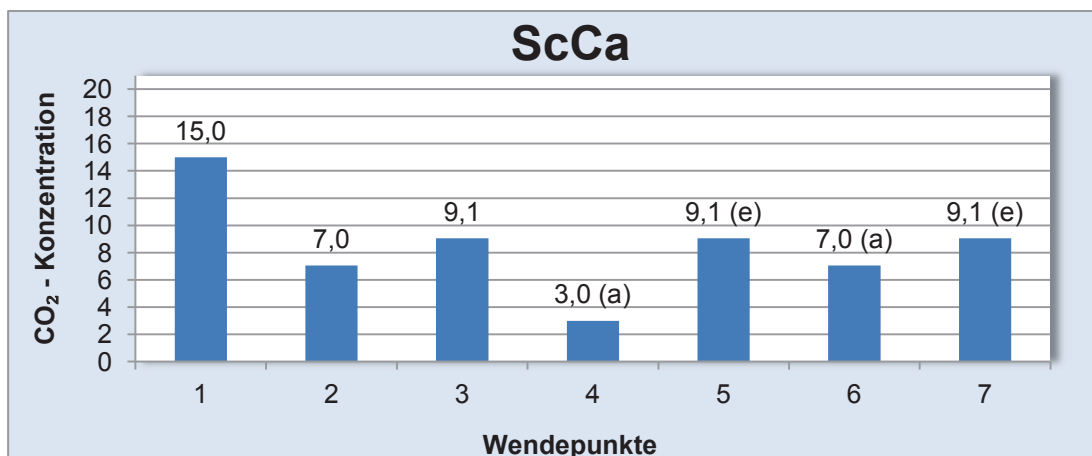


Abb. 39: Wendepunkte für ScCa bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für ScCa liegt bei 7,0 Vol.-% CO₂.

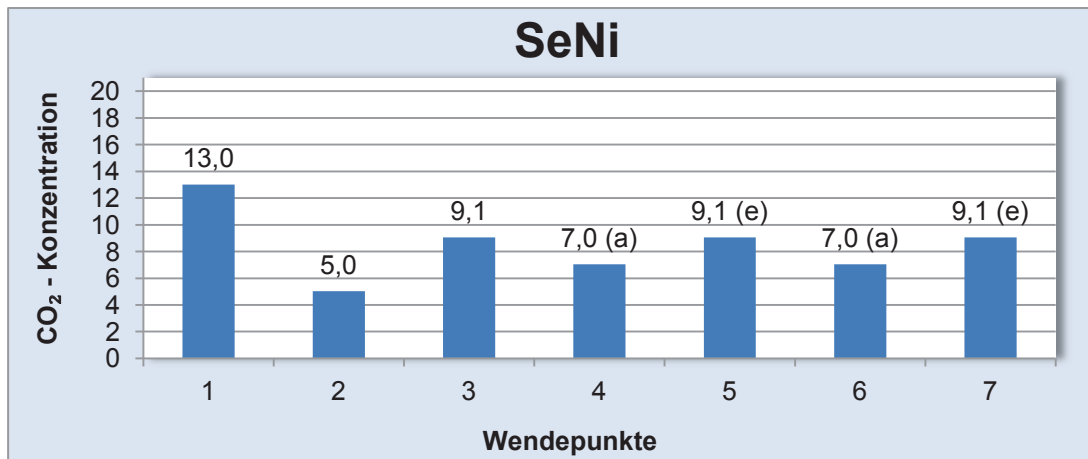


Abb. 40: Wendepunkte für SeNi bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für SeNi liegt bei 8,0 Vol.-% CO₂.

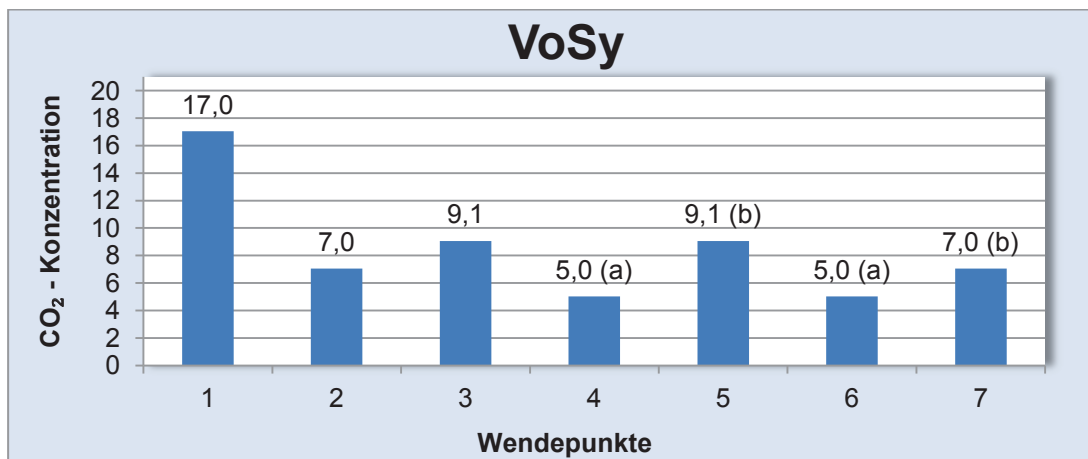


Abb. 41: Wendepunkte für VoSy bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung

Die ermittelte Schwelle für VoSy liegt bei 6,5 Vol.-% CO₂.

5.2 Ergebnisse bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die orthonasale Messung bei Mundatmung kann bei 23 Probanden durchgeführt werden. Bei einer Probandin erfolgt ein Abbruch aufgrund ungenügendem velopharyngealen Verschluss. Für die Auswertung liegen insgesamt 23 Mittelwerte vor.

Die Wendepunkte sind in den folgenden Diagrammen dargestellt.

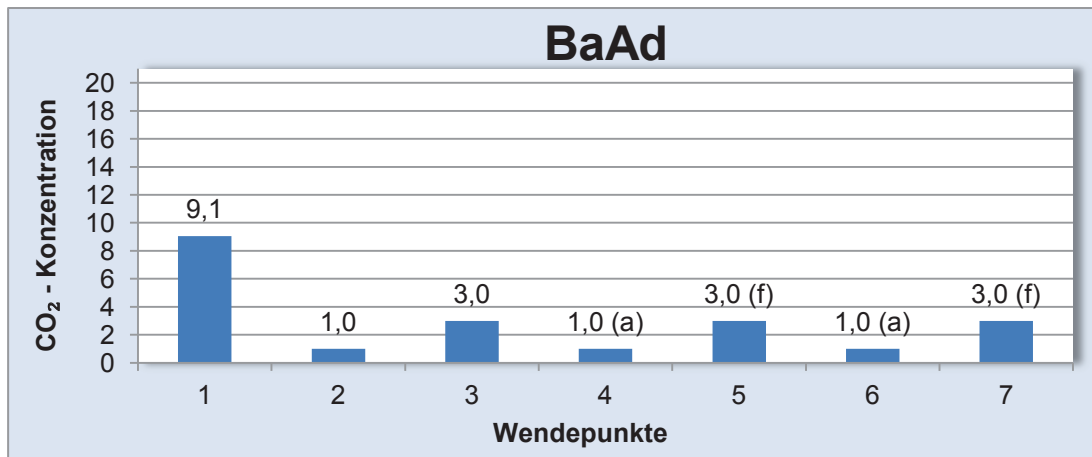


Abb. 42: Wendepunkte für BaAd bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 2,0 Vol.-% CO₂.

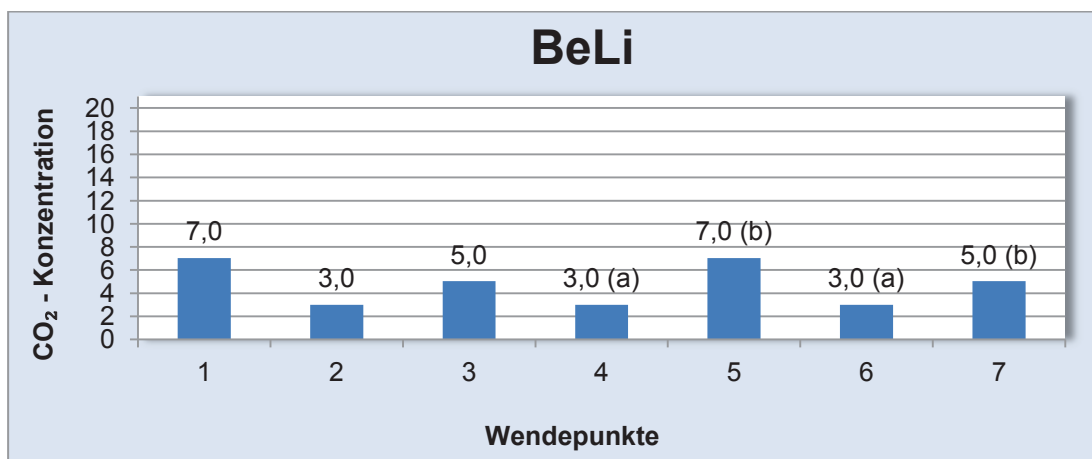


Abb. 43: Wendepunkte für BeLi bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 4,5% CO₂.

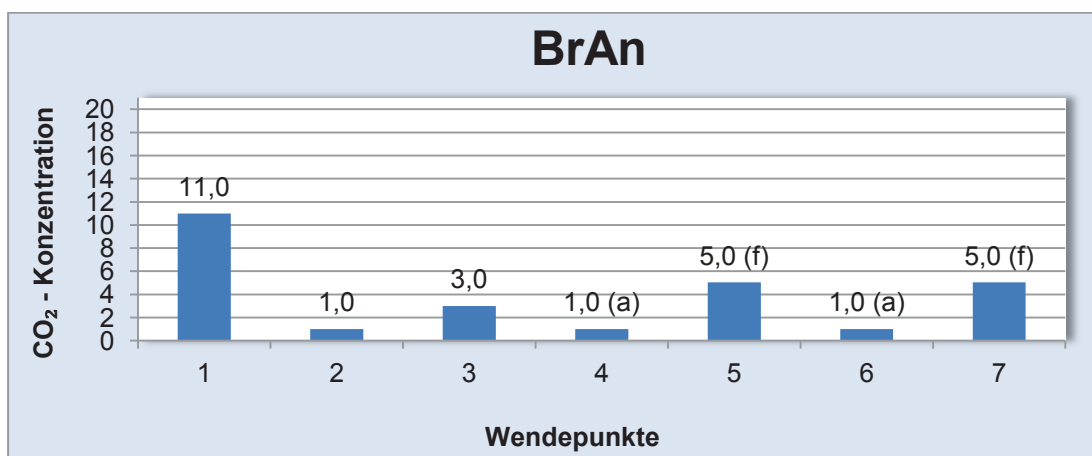


Abb. 44: Wendepunkte für BrAn bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 3,0 Vol.-% CO₂.

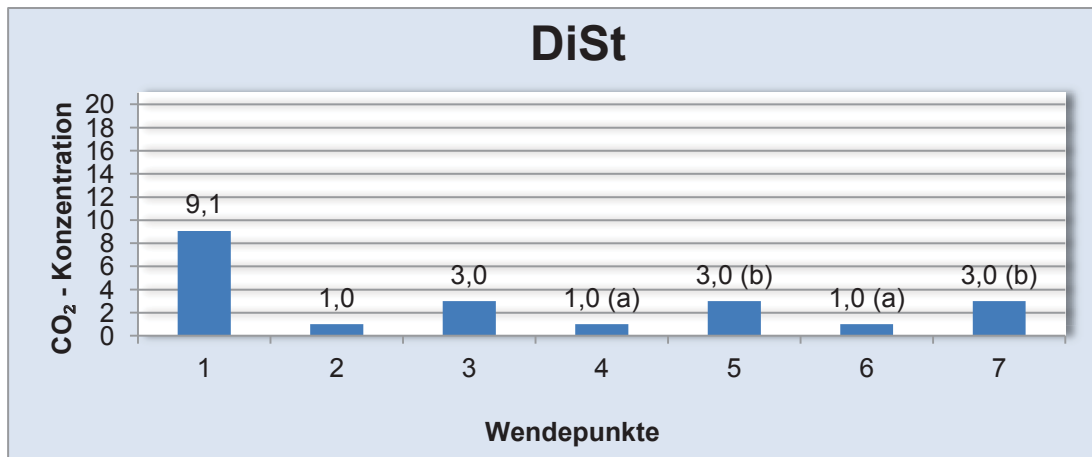


Abb. 45: Wendepunkte für DiSt bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 2,0 Vol.-% CO₂.

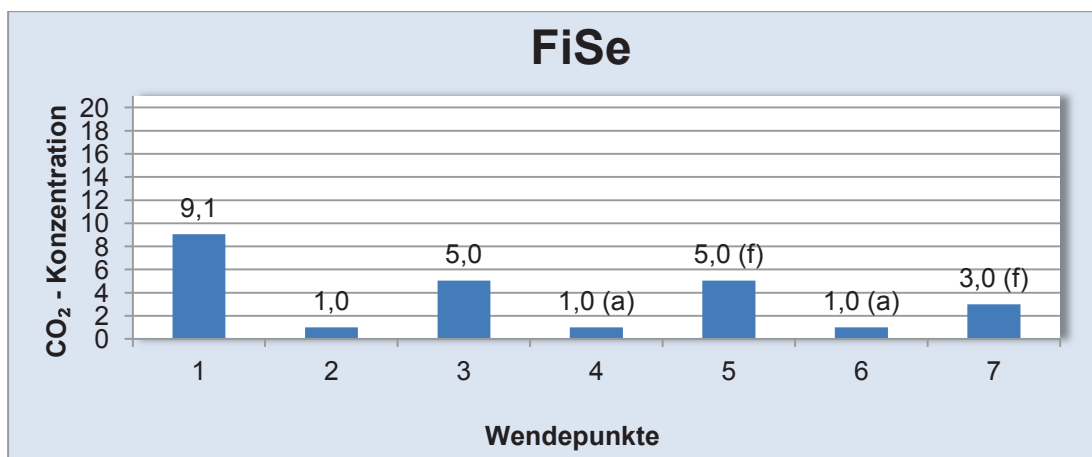


Abb. 46: Wendepunkte für FiSe bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 2,5 Vol.-% CO₂.

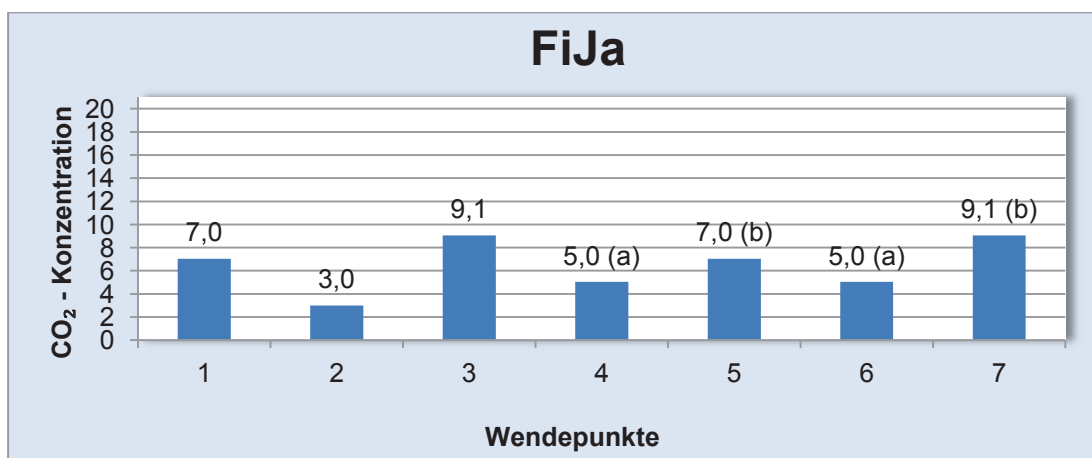


Abb. 47: Wendepunkte für FiJa bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 6,5 Vol.-% CO₂.

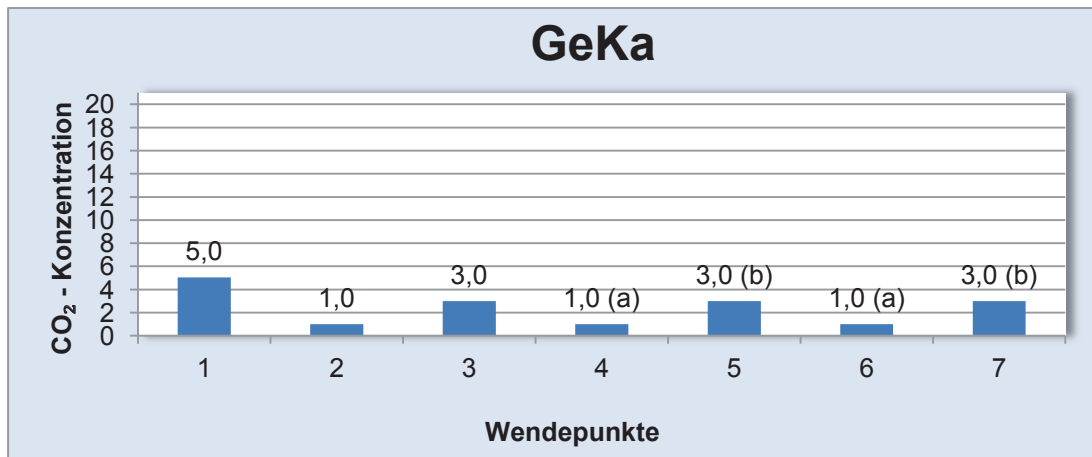


Abb. 48: Wendepunkte für GeKa bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 2,0 Vol.-% CO₂.

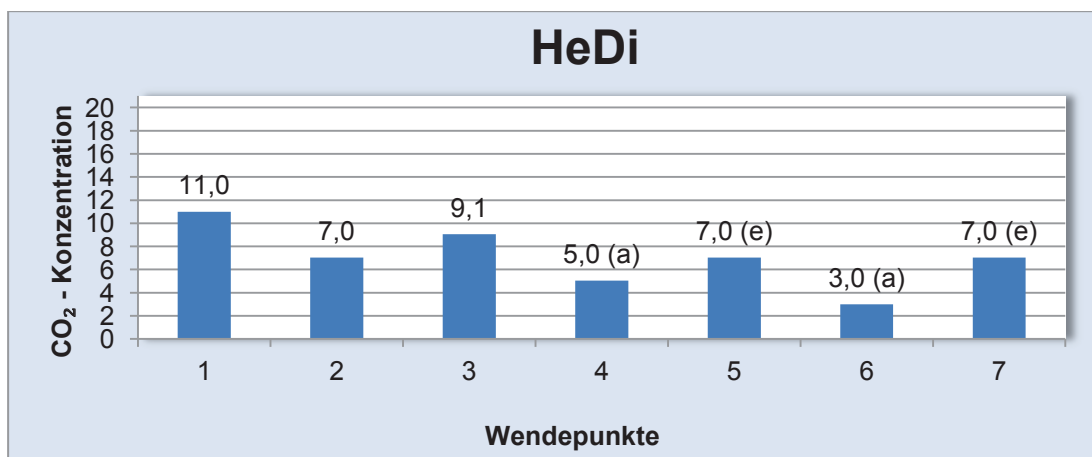


Abb. 49: Wendepunkte für HeDi bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 5,5 Vol.-% CO₂.

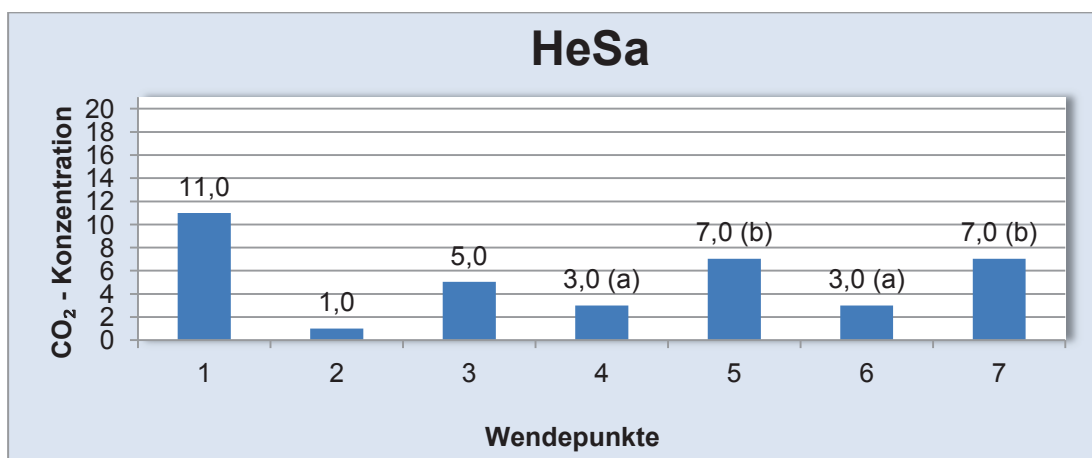


Abb. 50: Wendepunkte für HeSa bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 5,0 Vol.-% CO₂.

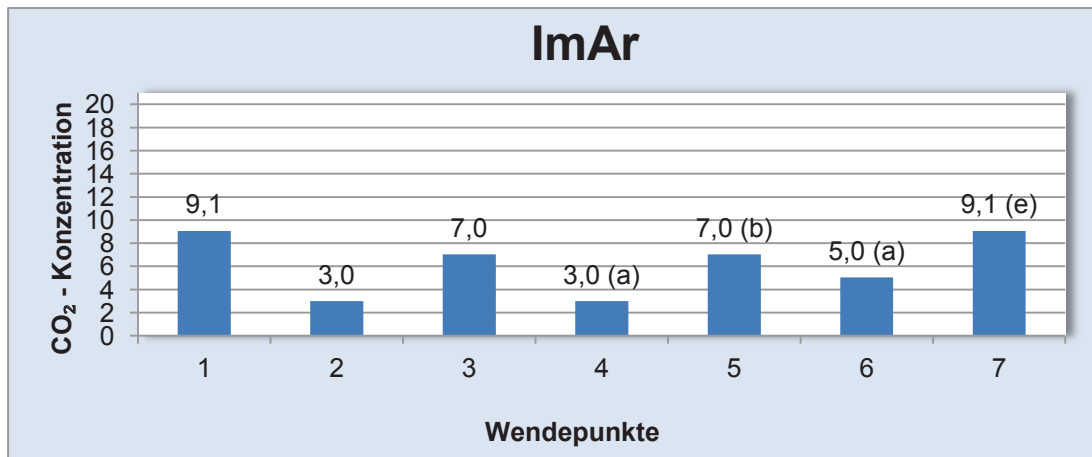


Abb. 51: Wendepunkte für ImAr bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 6,0 Vol.-% CO₂.

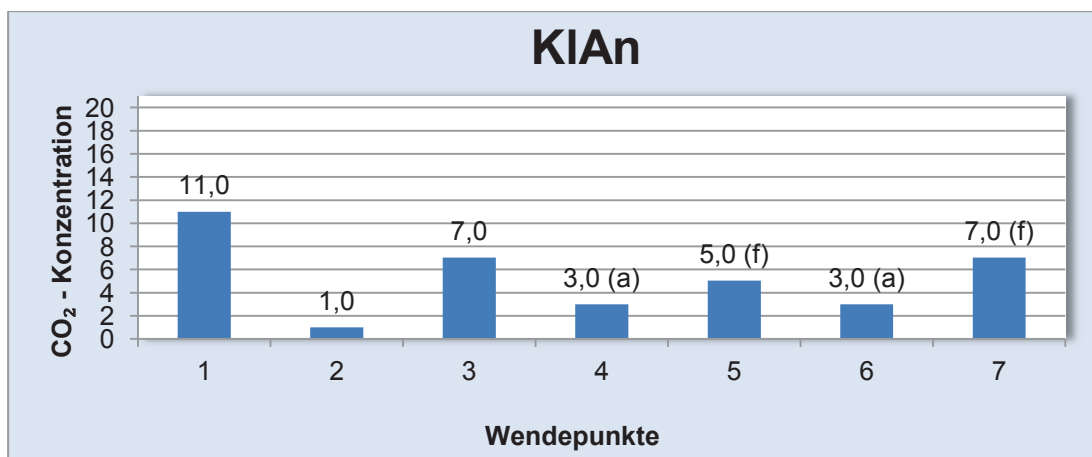


Abb. 52: Wendepunkte für KlAn bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 4,5% CO₂.

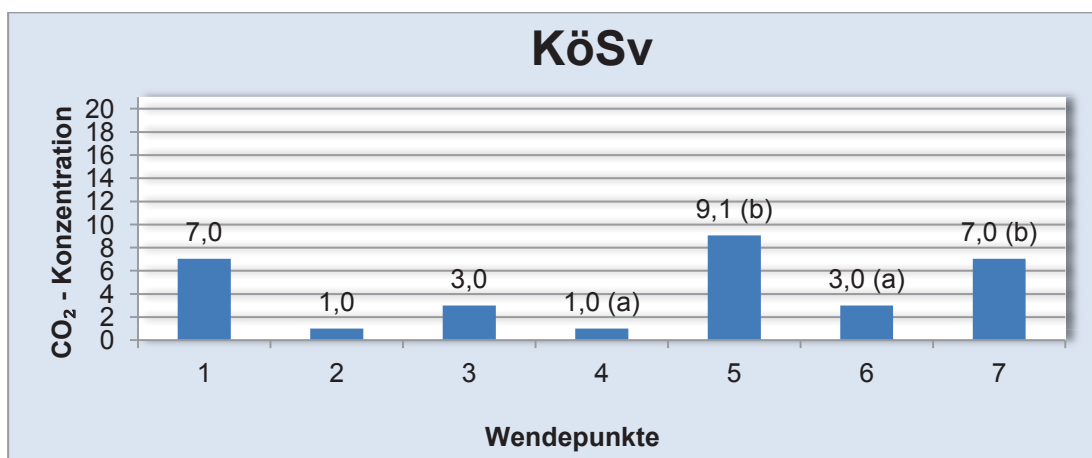


Abb. 53: Wendepunkte für KöSv bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 5,0 Vol.-% CO₂.

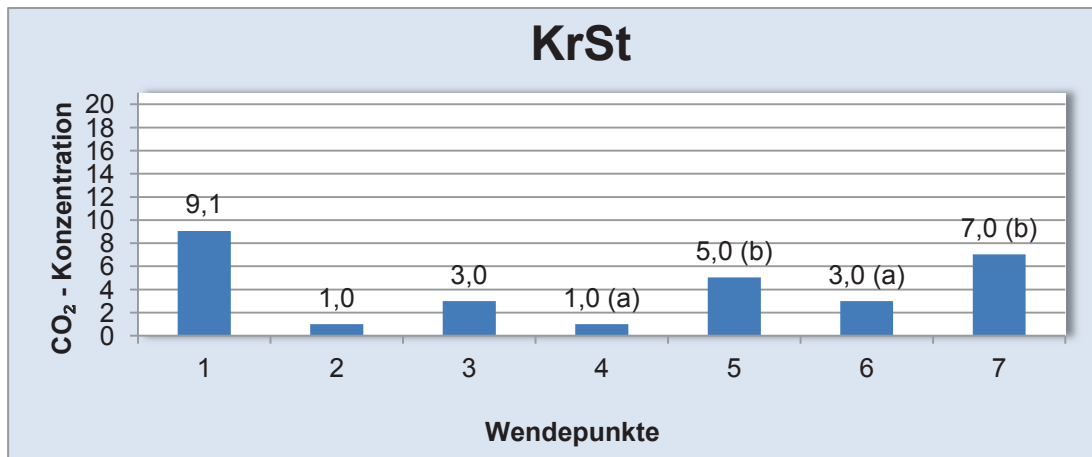


Abb. 54: Wendepunkte für KrSt bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

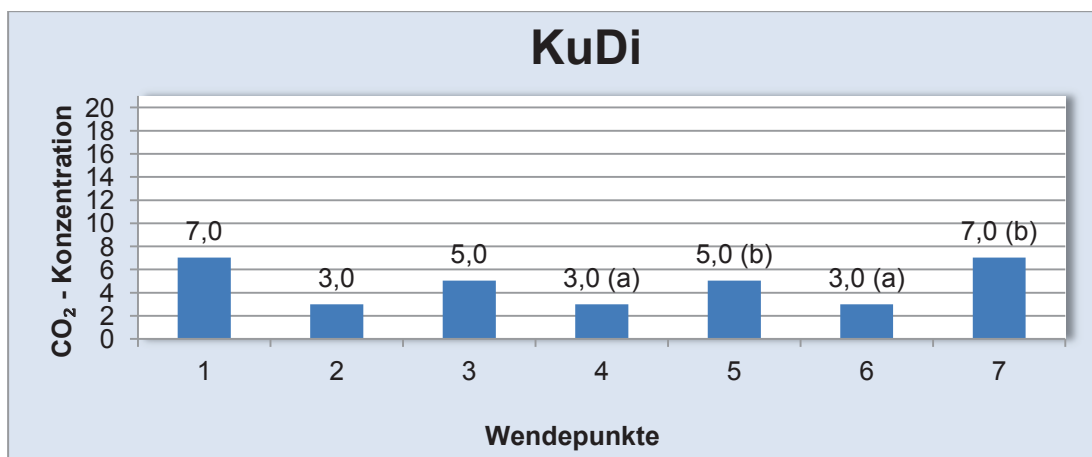


Abb. 55: Wendepunkte für KuDi bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 4,5 Vol.-% CO₂.

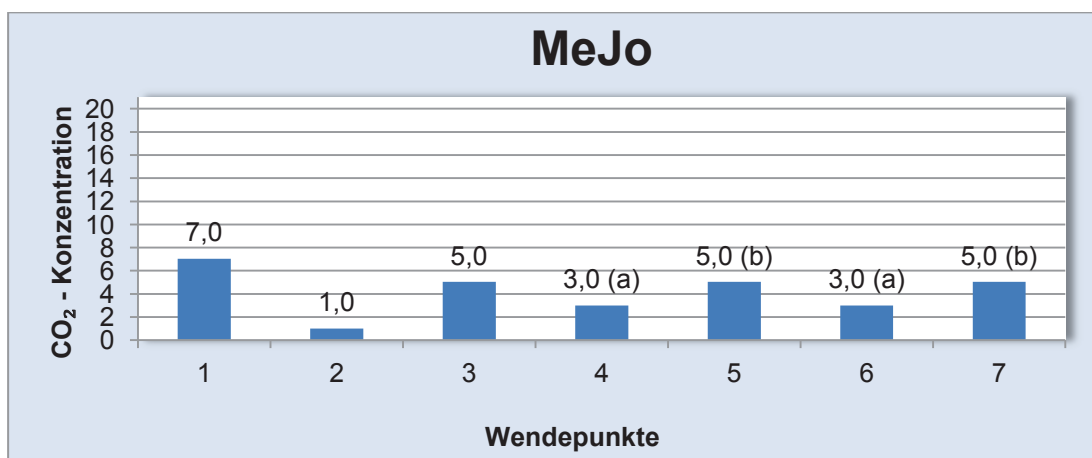


Abb. 56: Wendepunkte für MeJo bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

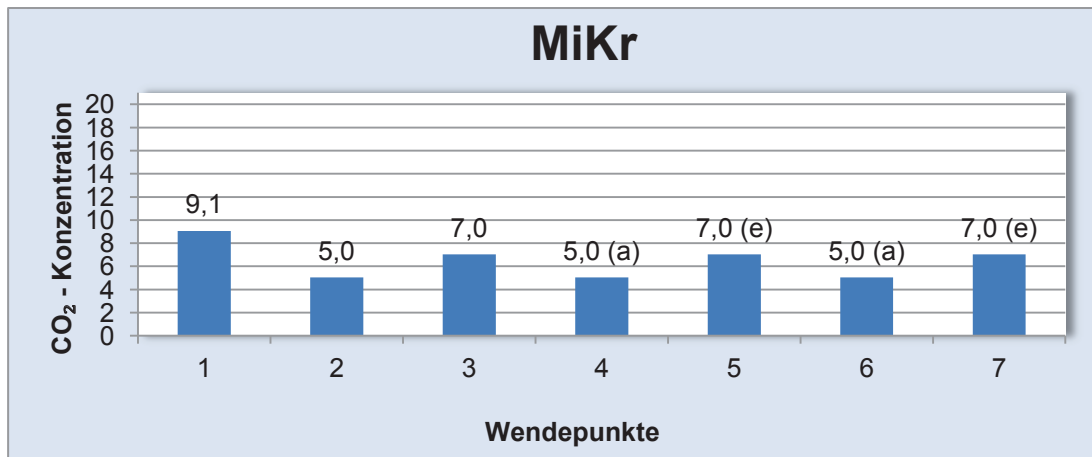


Abb. 57: Wendepunkte für MiKr bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 6,0 Vol.-% CO₂.

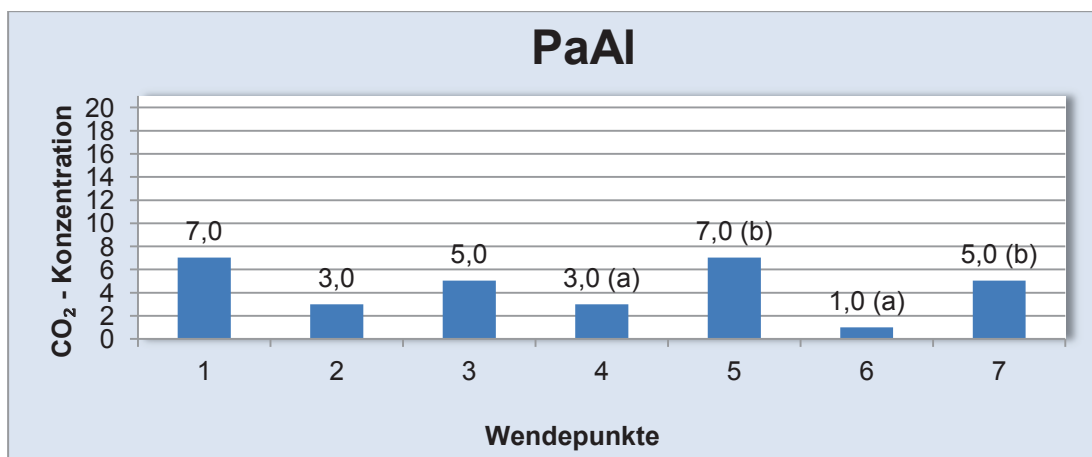


Abb. 58: Wendepunkte für PaAl bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

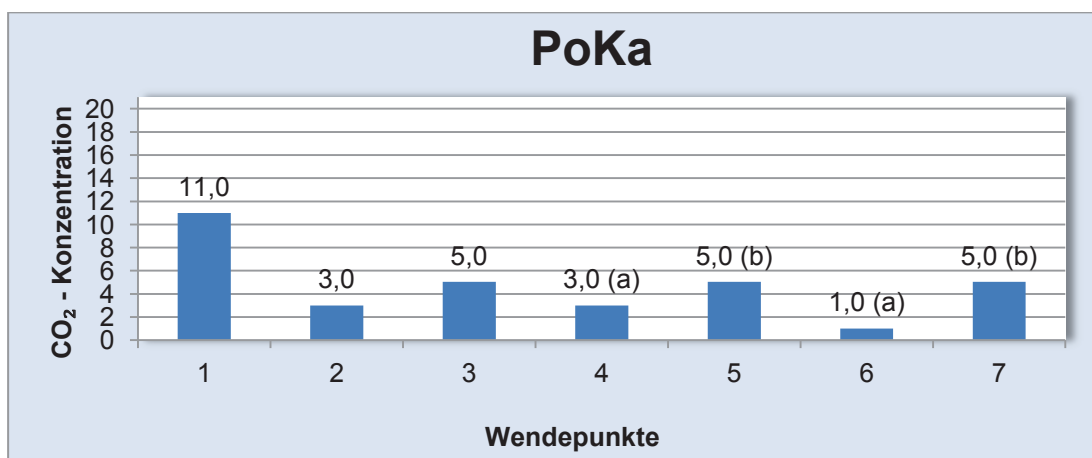


Abb. 59: Wendepunkte für PoKa bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 3,5 Vol.-% CO₂.

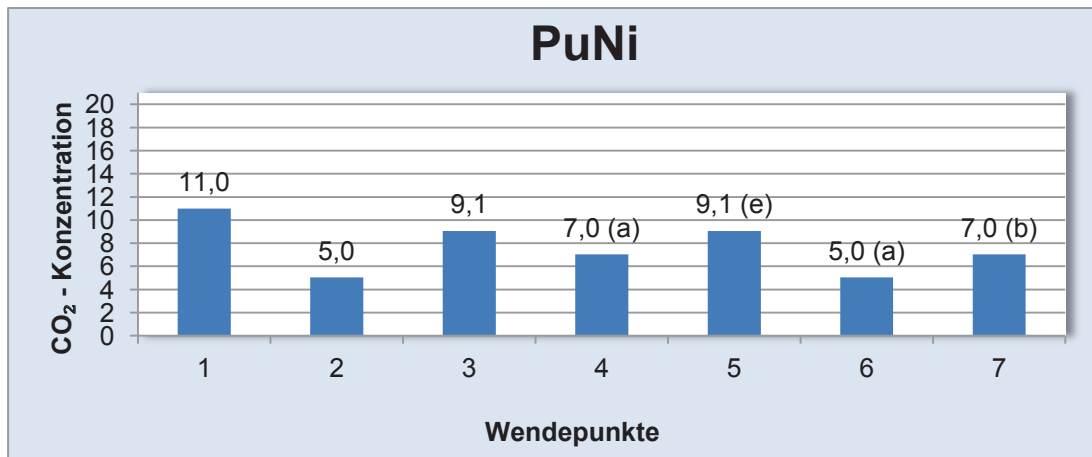


Abb. 60: Wendepunkte für PuNi bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 7,0 Vol.-% CO₂.

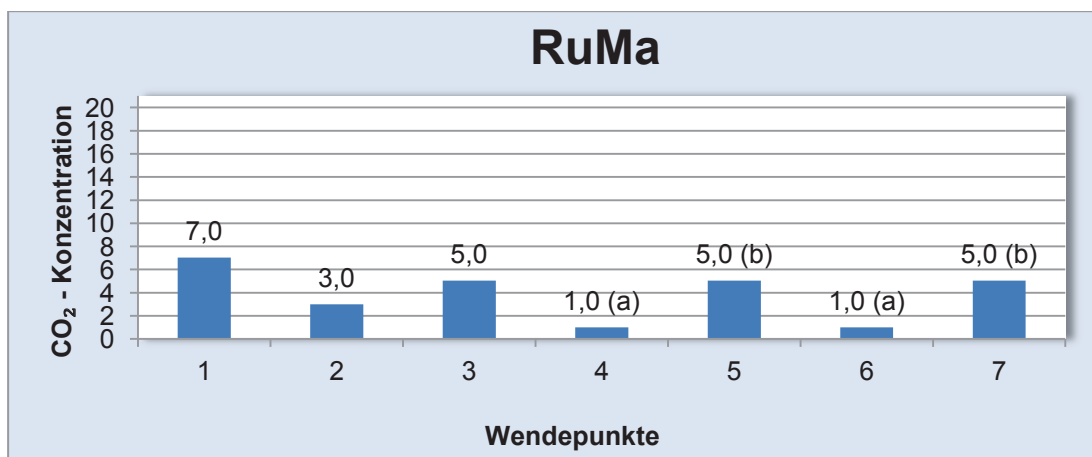


Abb. 61: Wendepunkte für RuMa bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 3,0 Vol.-% CO₂.

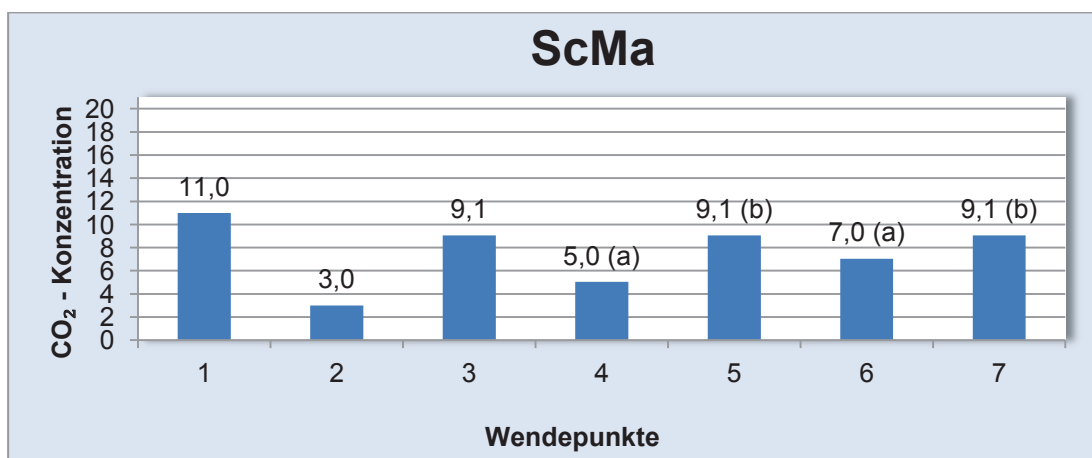


Abb. 62: Wendepunkte für ScMa bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 7,6 Vol.-% CO₂.

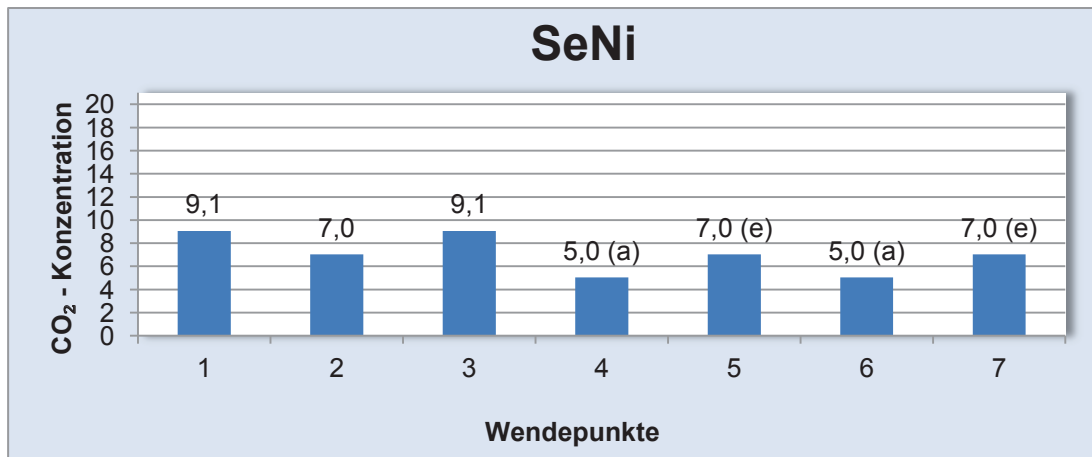


Abb. 63: Wendepunkte für SeNi bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 6,0 Vol.-% CO₂.

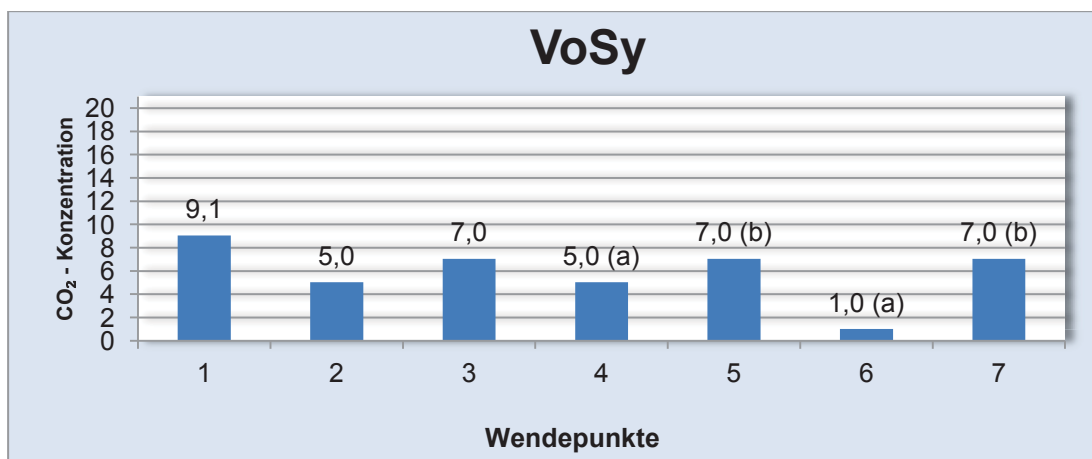


Abb. 64: Wendepunkte für VoSy bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung

Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei 4,5 Vol.-% CO₂.

5.3 Ergebnisse bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Wahrnehmungsschwelle für Kohlendioxid bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung kann bei 22 Probanden bestimmt werden. Bei zwei Probanden muss der Versuch wegen starkem Niesreiz abgebrochen werden. Für die Auswertung liegen insgesamt 22 Mittelwerte vor.

Die nachfolgenden Diagramme zeigen die Wendepunkte W1-W7.

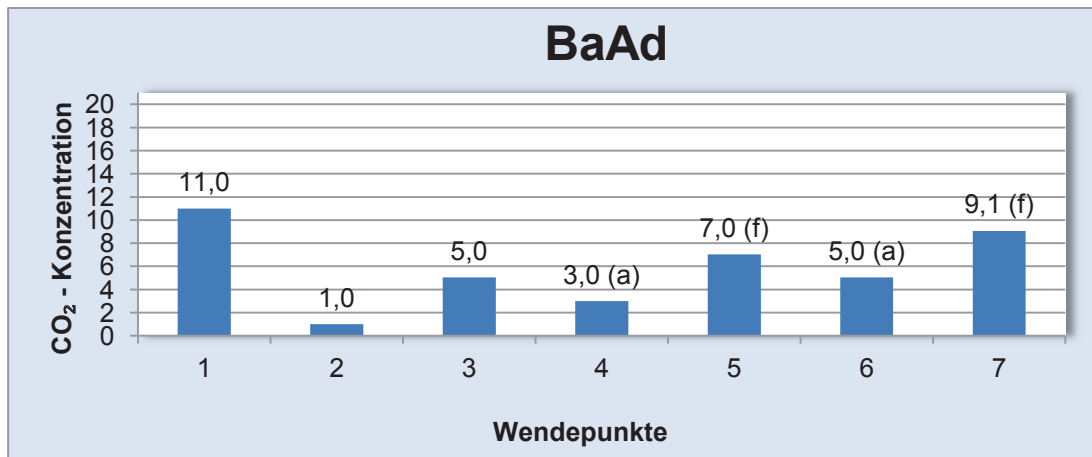


Abb. 65: Wendepunkte für BaAd bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 6,0 Vol.-% CO₂.

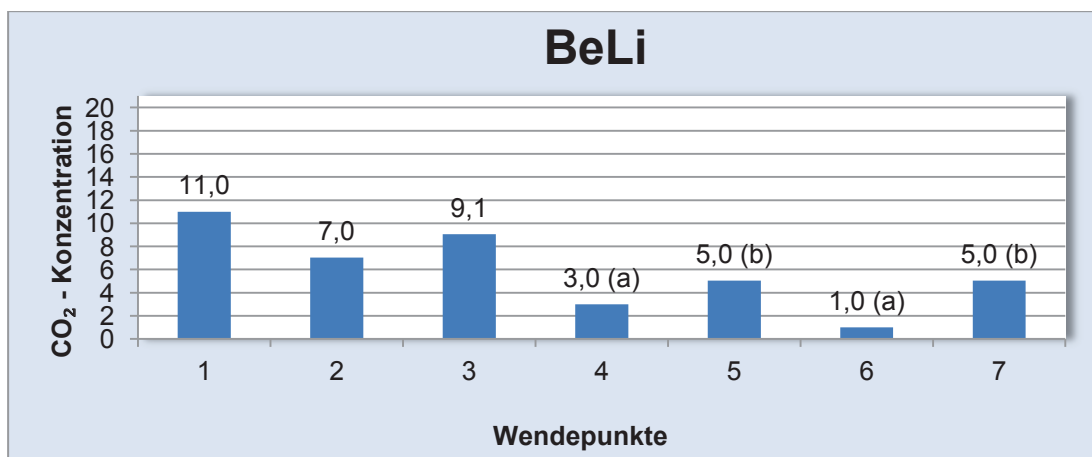


Abb. 66: Wendepunkte für BeLi bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 3,5 Vol.-% CO₂.

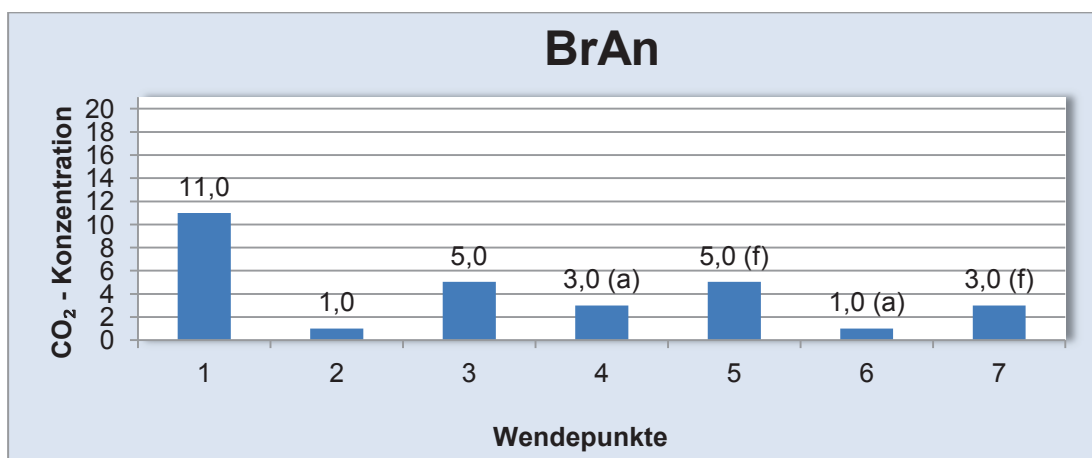


Abb. 67: Wendepunkte für BrAn bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 3,0 Vol.-% CO₂.

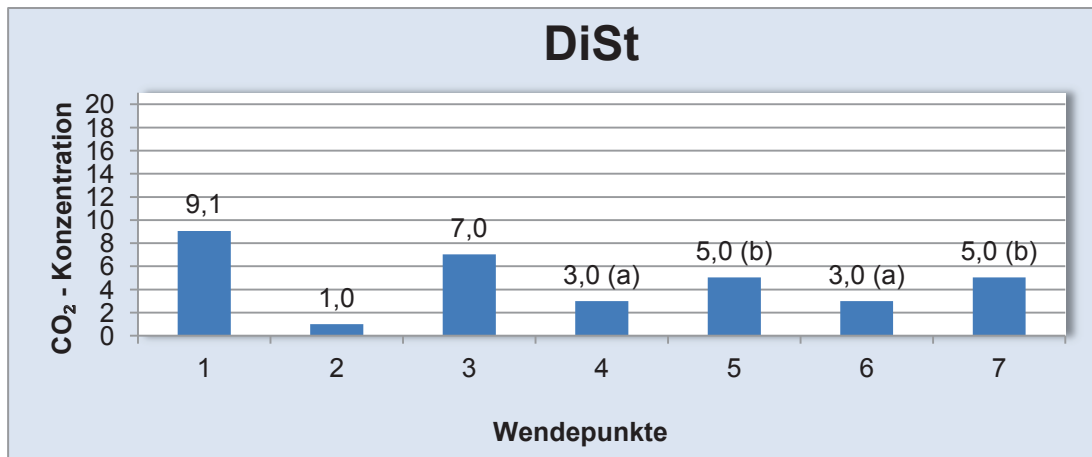


Abb. 68: Wendepunkte für DiSt bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

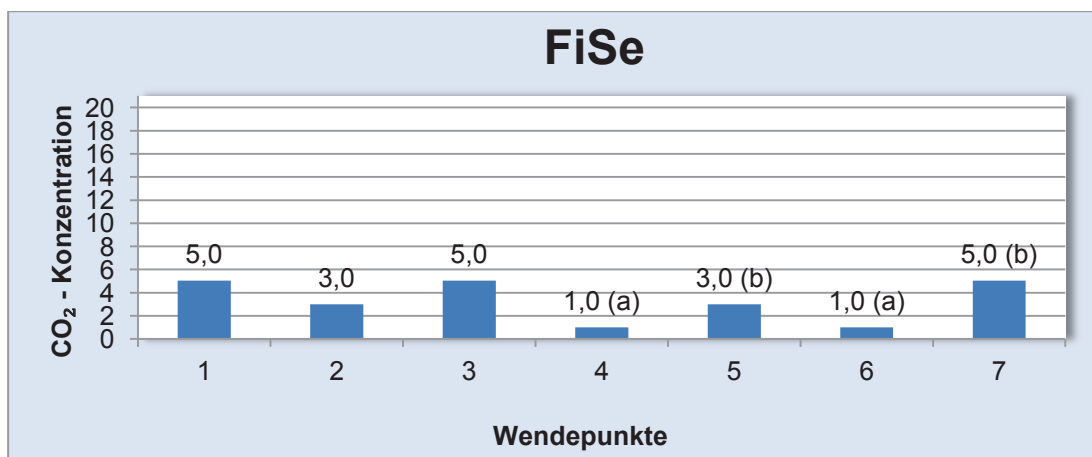


Abb. 69: Wendepunkte für FiSe bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 2,5 Vol.-% CO₂.

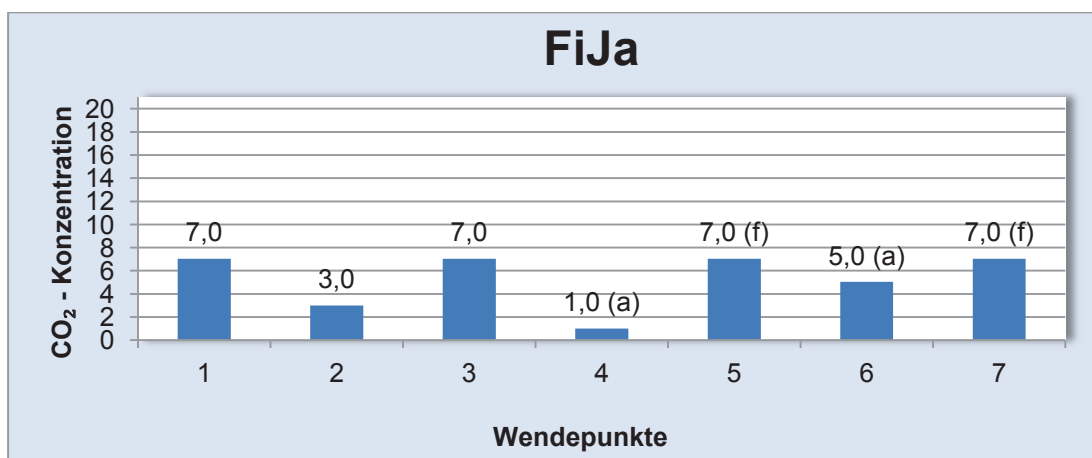


Abb. 70: Wendepunkte für FiJa bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 5,0 Vol.-% CO₂.

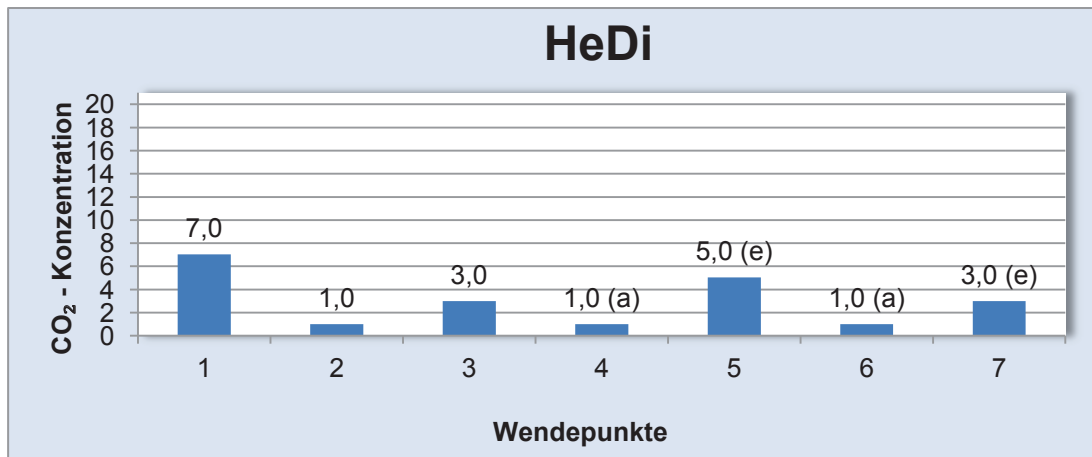


Abb. 71: Wendepunkte für HeDi bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 2,5 Vol.-% CO₂.

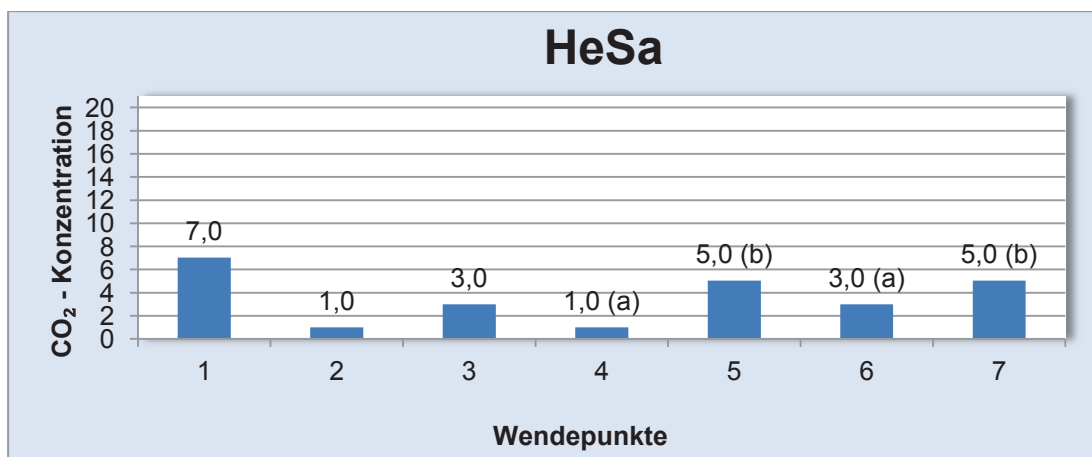


Abb. 72: Wendepunkte für HeSa bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 3,5 Vol.-% CO₂.

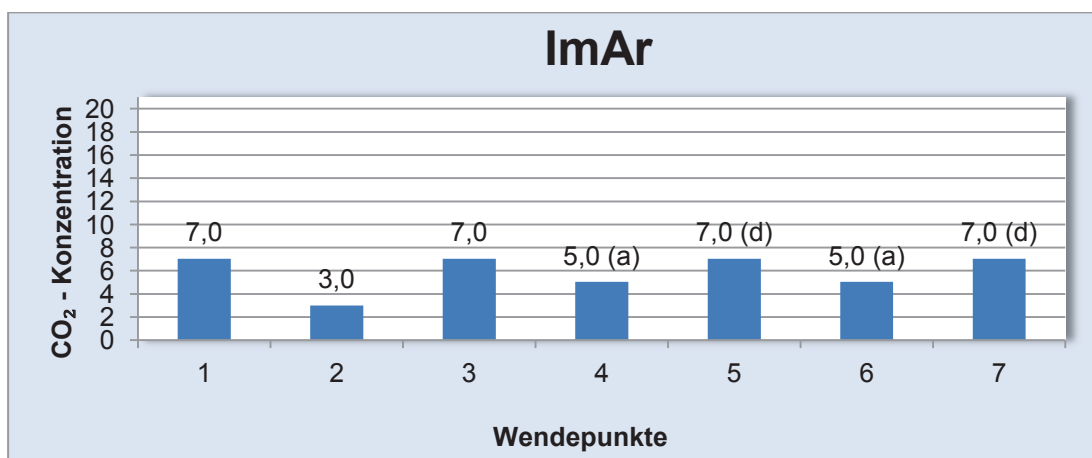


Abb. 73: Wendepunkte für ImAr bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 6,0 Vol.-% CO₂.

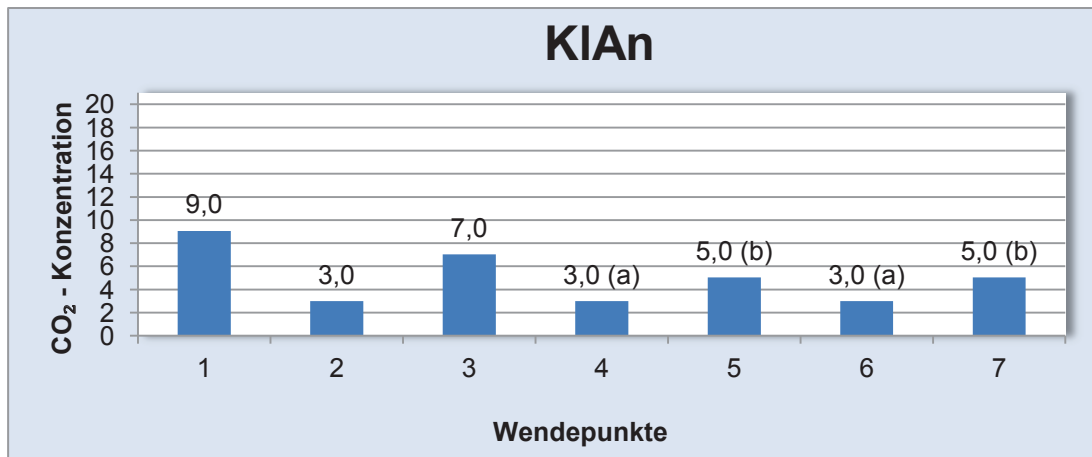


Abb. 74: Wendepunkte für KlAn bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

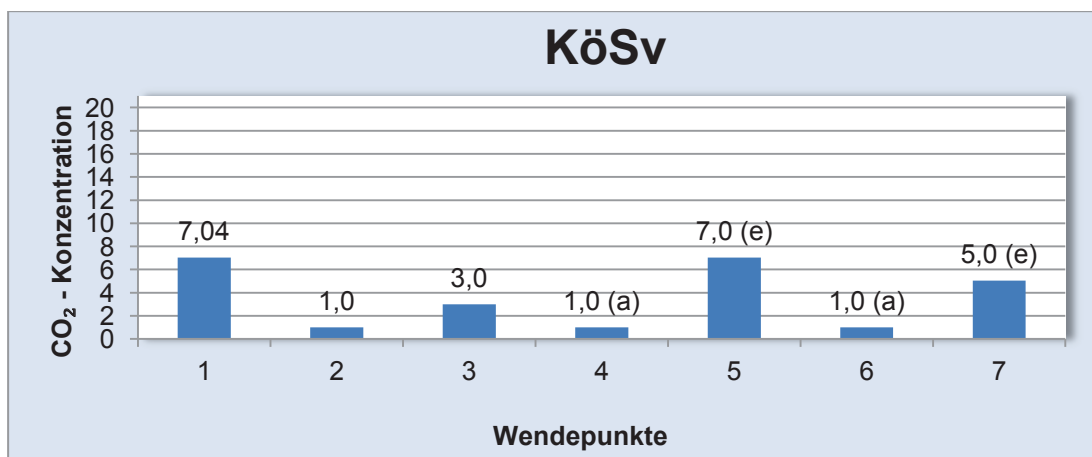


Abb. 75: Wendepunkte für KöSv bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 3,5 Vol.-% CO₂.

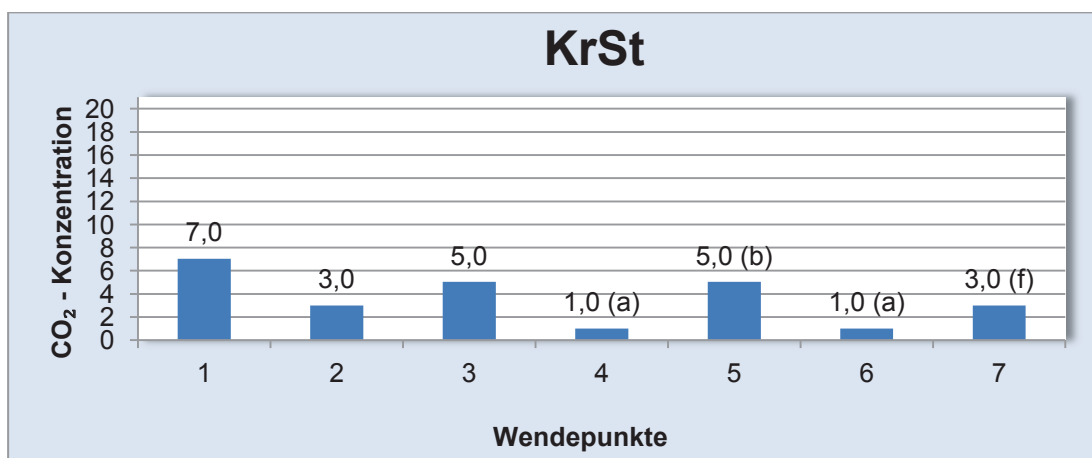


Abb. 76: Wendepunkte für KrSt bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 2,5 Vol.-% CO₂.

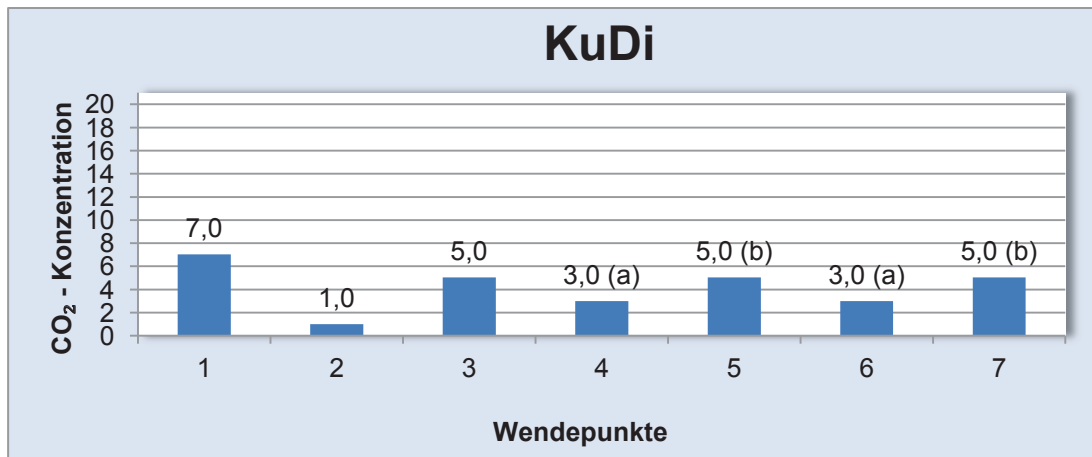


Abb. 77: Wendepunkte für KuDi bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

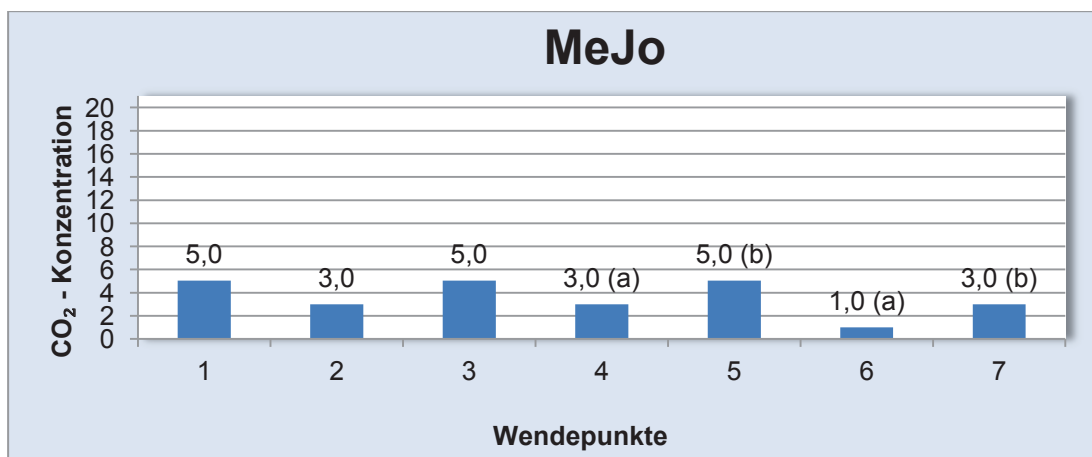


Abb. 78: Wendepunkte für MeJo bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 3,0 Vol.-% CO₂.

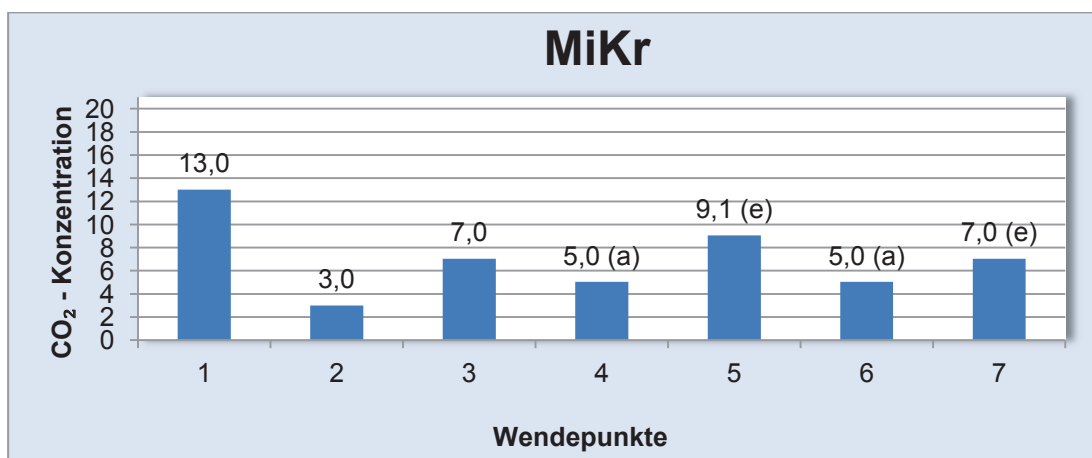


Abb. 79: Wendepunkte für MiKr bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 6,5 Vol.-% CO₂.

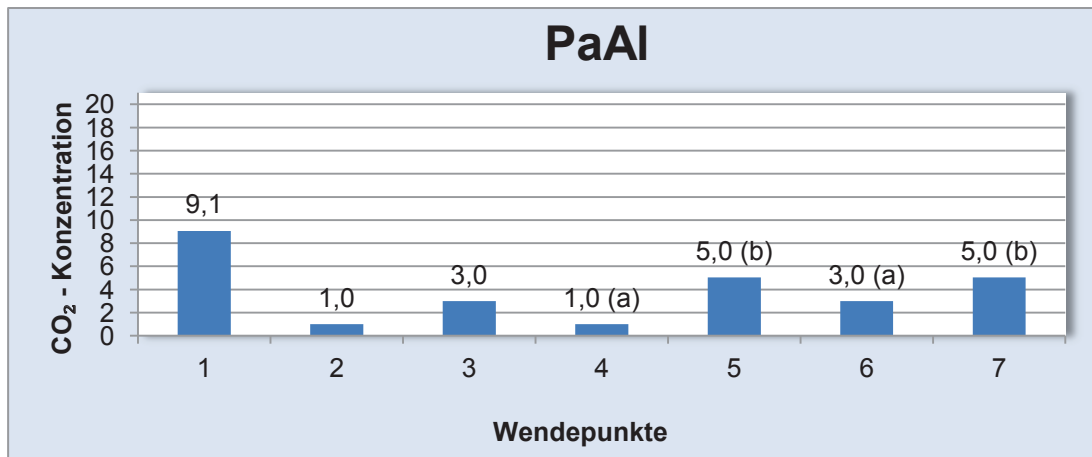


Abb. 80: Wendepunkte für PaAI bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 3,5 Vol.-% CO₂.

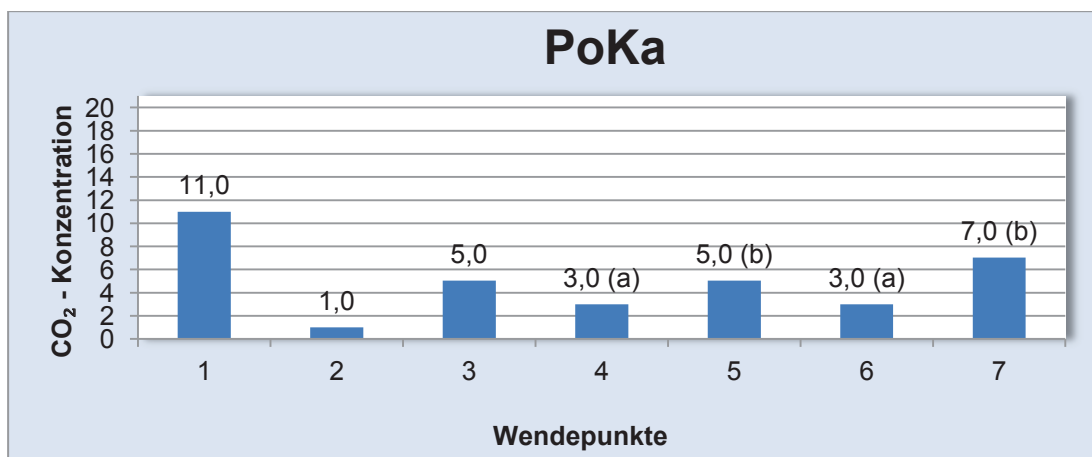


Abb. 81: Wendepunkte für PoKa bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 4,5 Vol.-% CO₂.

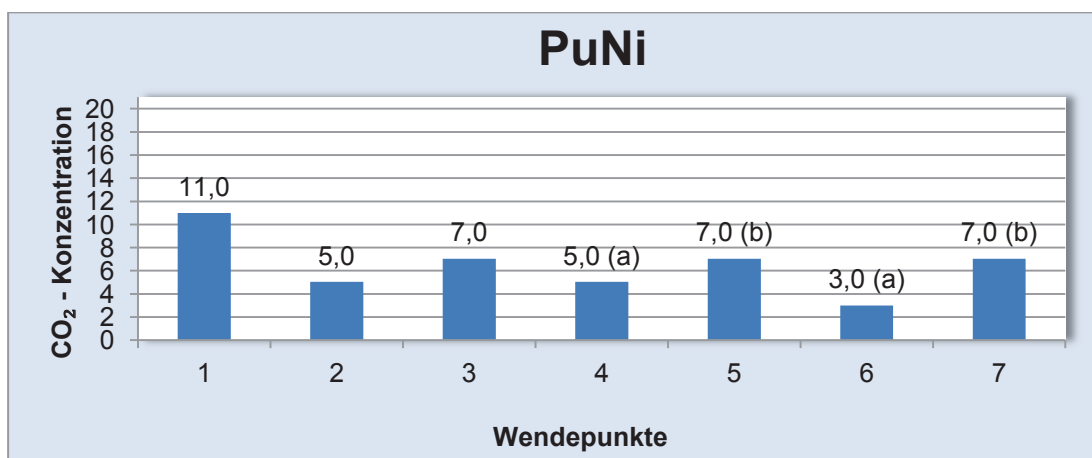


Abb. 82: Wendepunkte für PuNi bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 5,5 Vol.-% CO₂.

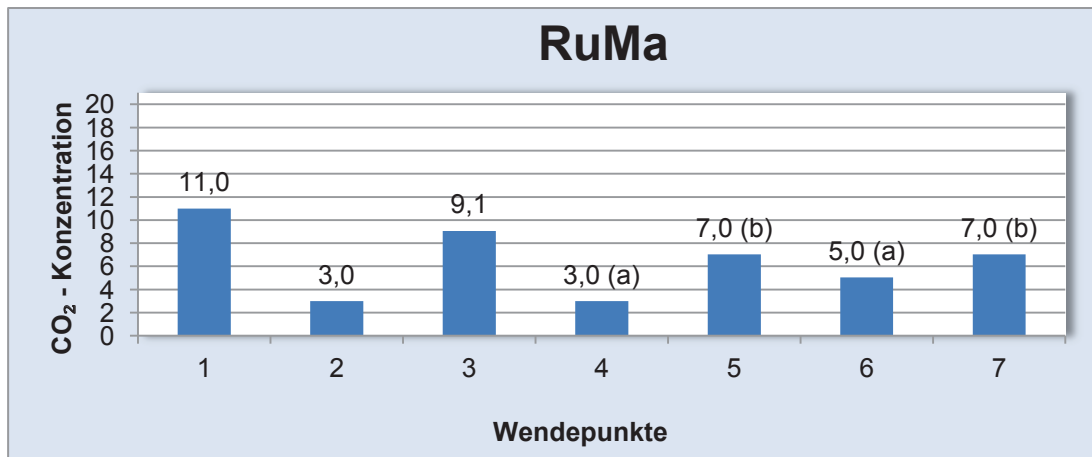


Abb. 83: Wendepunkte für RuMa bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 5,5 Vol.-% CO₂.

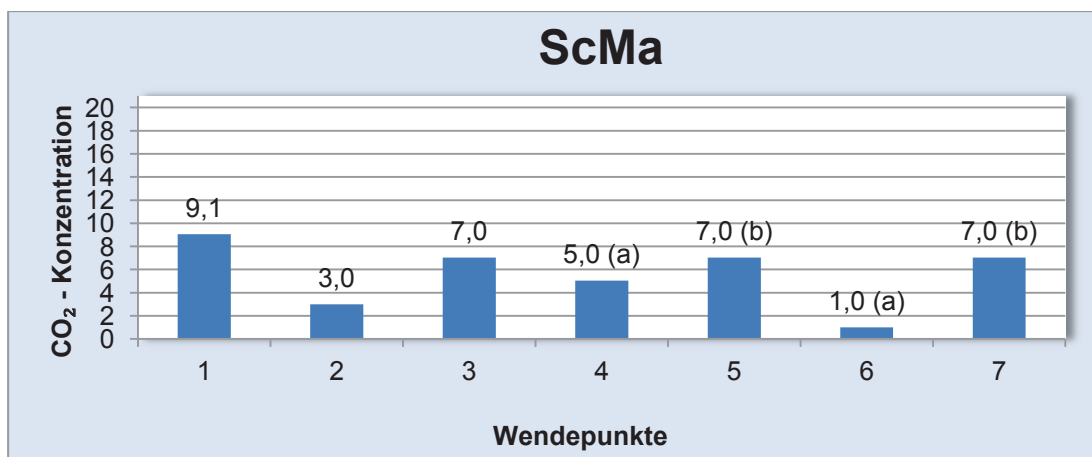


Abb. 84: Wendepunkte für ScMa bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 5,0 Vol.-% CO₂.

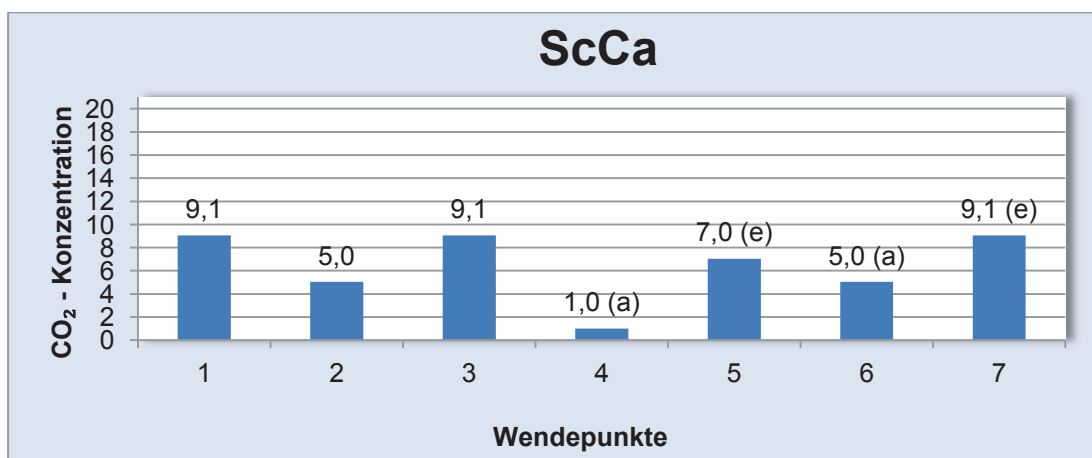


Abb. 85: Wendepunkte für ScCa bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 5,5 Vol.-% CO₂.

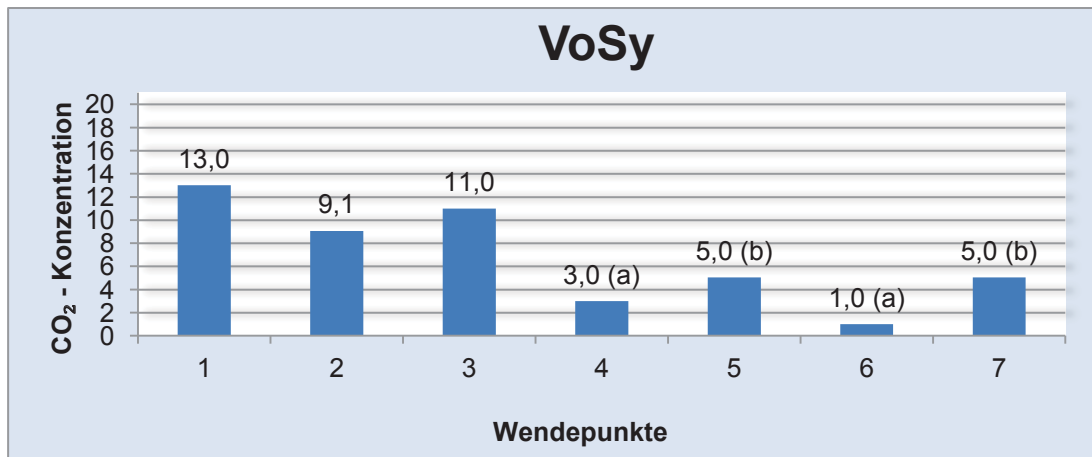


Abb. 86: Wendepunkte für VoSy bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung

Die Schwelle liegt bei 3,5 Vol.-% CO₂.

5.4 Ergebnisse bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Bei retronasaler Reizung mit Mundatmung treten bei den meisten Probanden Probleme auf. Nur 20 Schwellenwerte können bestimmt werden. Bei zwei Probanden muss die Messung wegen starkem Niesreiz abgebrochen werden. Eine Probandin hat zu große Probleme mit dem velopharyngealem Verschluss und bei einer weiteren tritt ein „floor Effekt“ auf. Demnach liegen nur 20 Werte für die statistische Auswertung vor.

Die folgenden Diagramme zeigen die Wendepunkte für die retronasale Reizung mit Mundatmung.

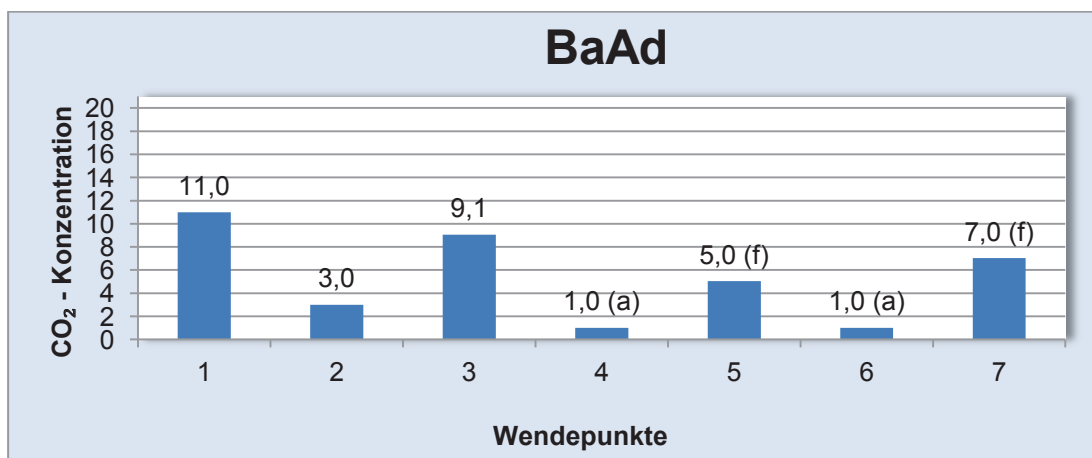


Abb. 87: Wendepunkte für BaAd bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 3,5 Vol.-% CO₂.

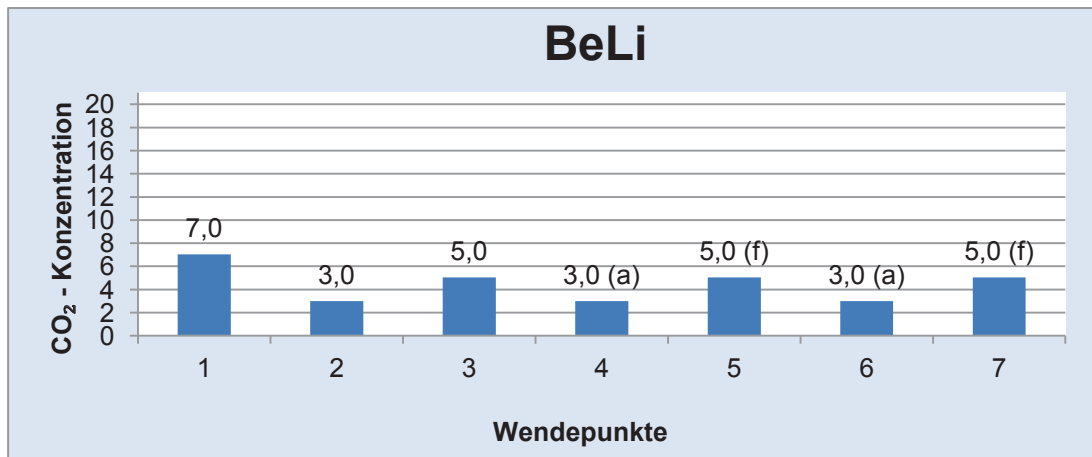


Abb. 88: Wendepunkte für BeLi bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

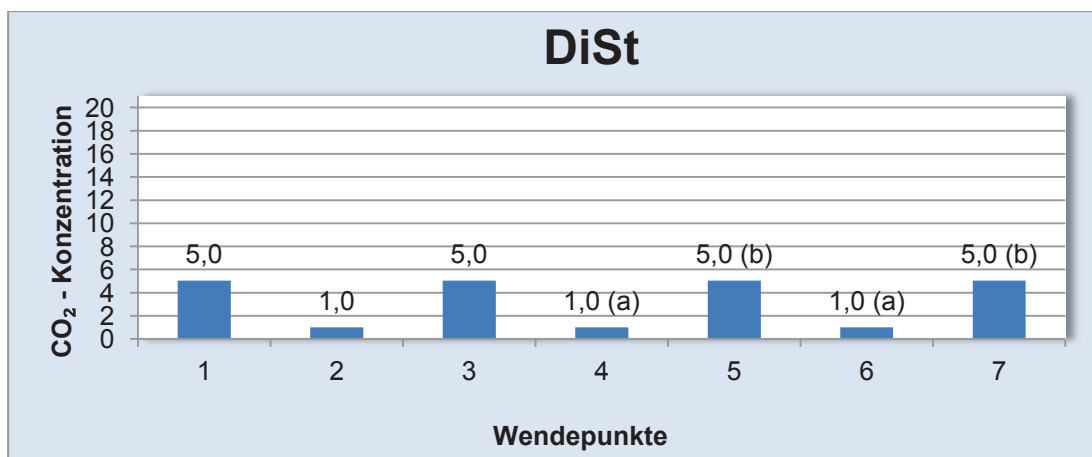


Abb. 89: Wendepunkte für DiSt bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 3,0 Vol.-% CO₂.

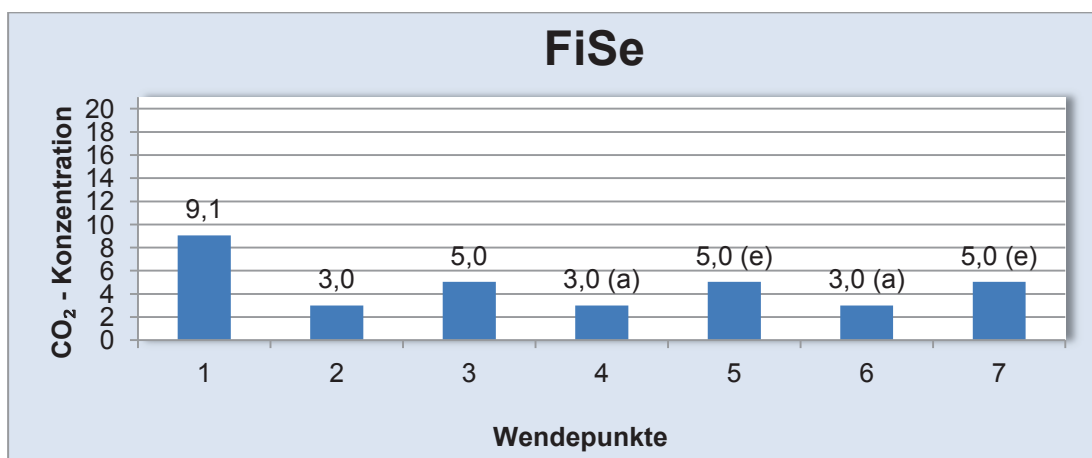


Abb. 90: Wendepunkte für FiSe bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

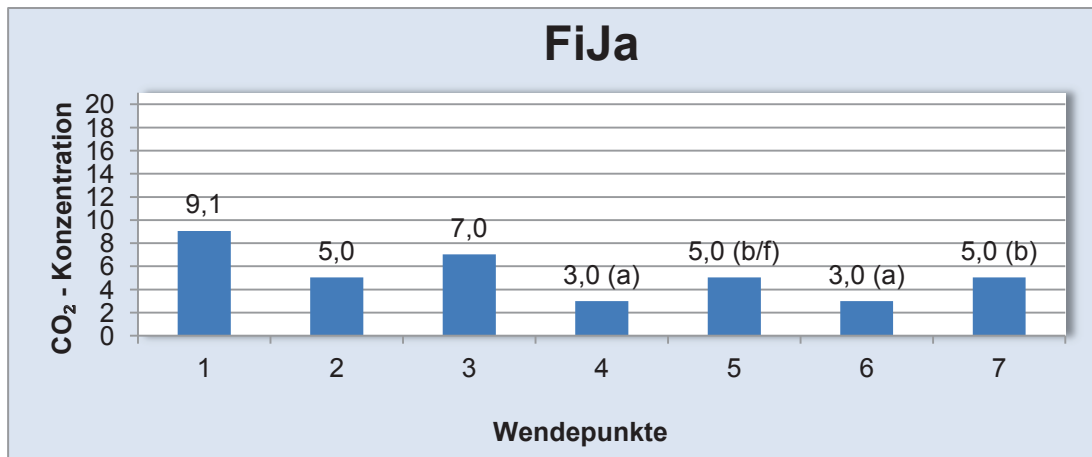


Abb. 91: Wendepunkte für FiJa bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

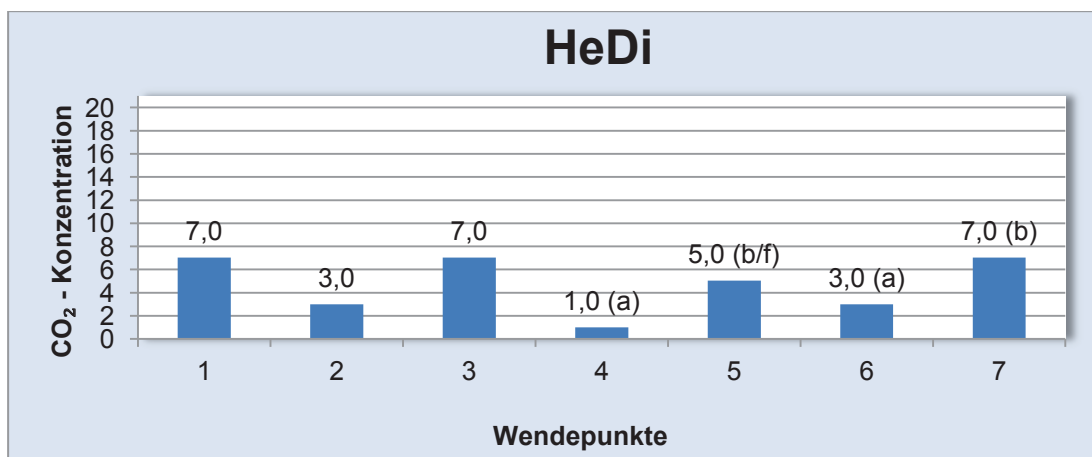


Abb. 92: Wendepunkte für HeDi bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

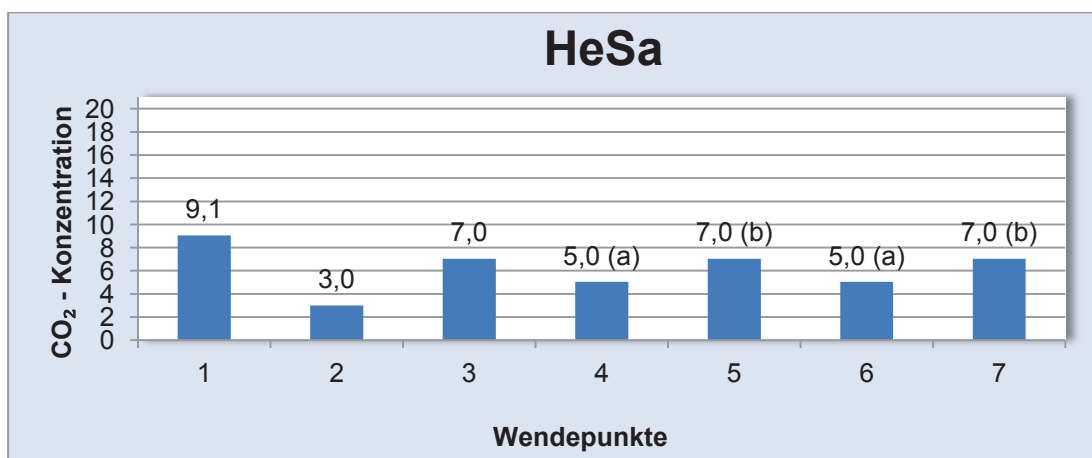


Abb. 93: Wendepunkte für HeSa bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 6,0 Vol.-% CO₂.

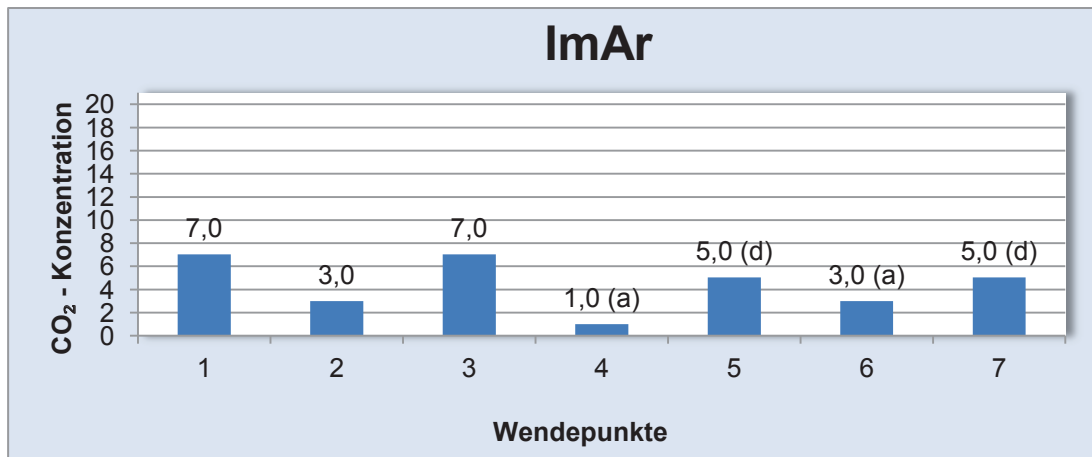


Abb. 94: Wendepunkte für ImAr bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 3,5 Vol.-% CO₂.

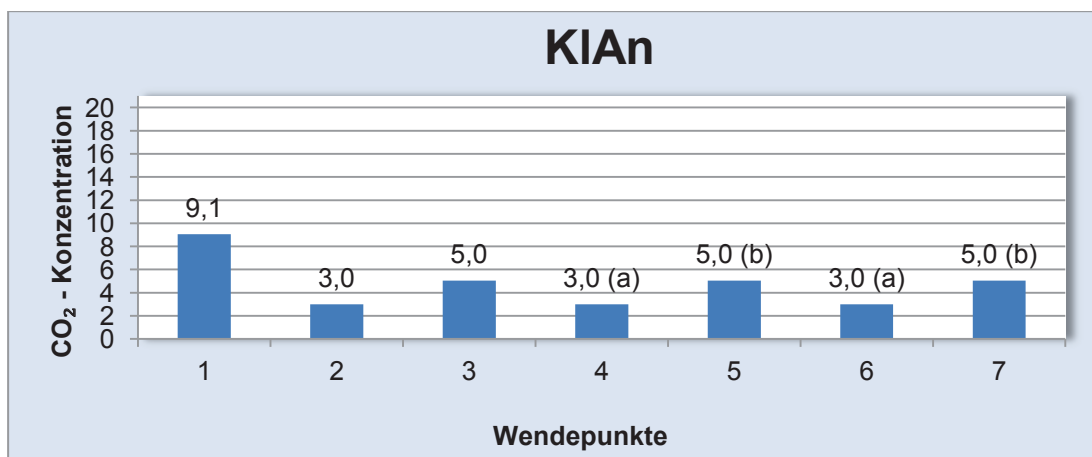


Abb. 95: Wendepunkte für KlAn bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

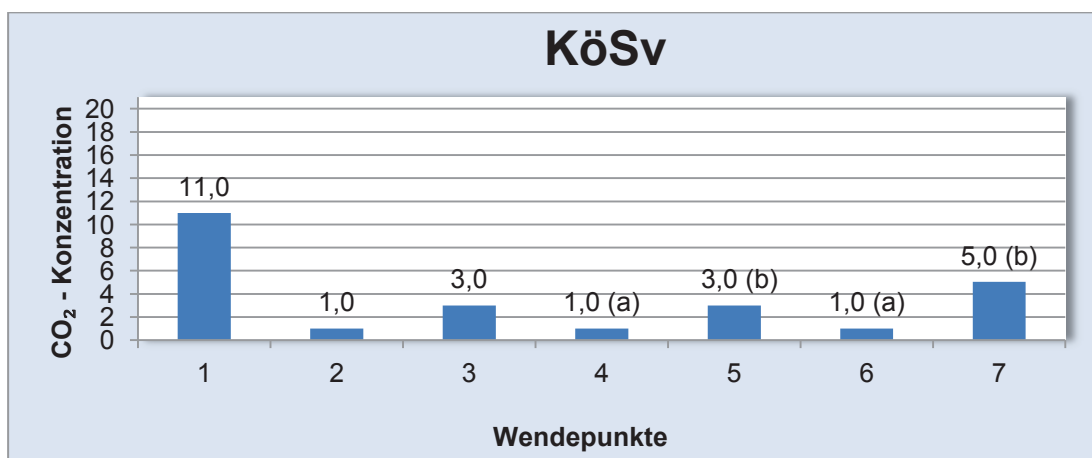


Abb. 96: Wendepunkte für KöSv bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 2,5 Vol.-% CO₂.

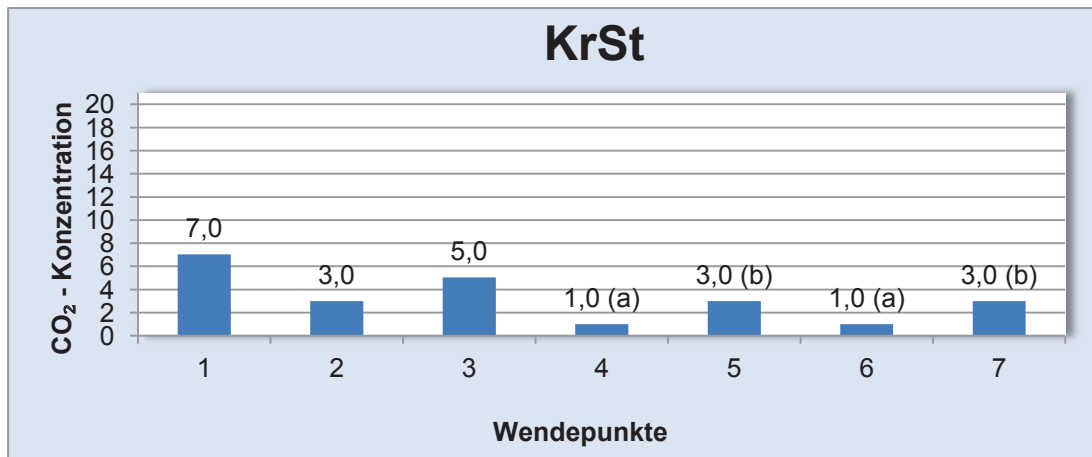


Abb. 97: Wendepunkte für KrSt bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 2,0 Vol.-% CO₂.

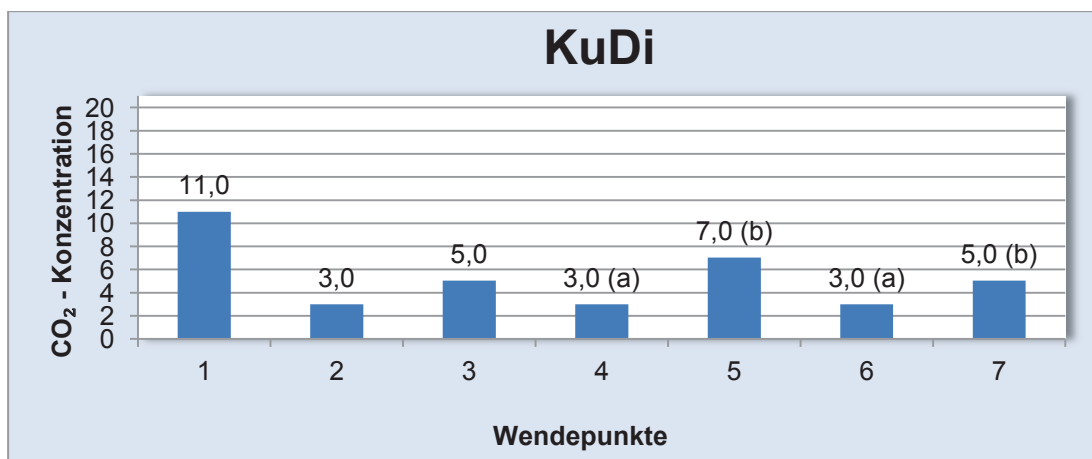


Abb. 98: Wendepunkte für KuDi bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 4,5 Vol.-% CO₂.

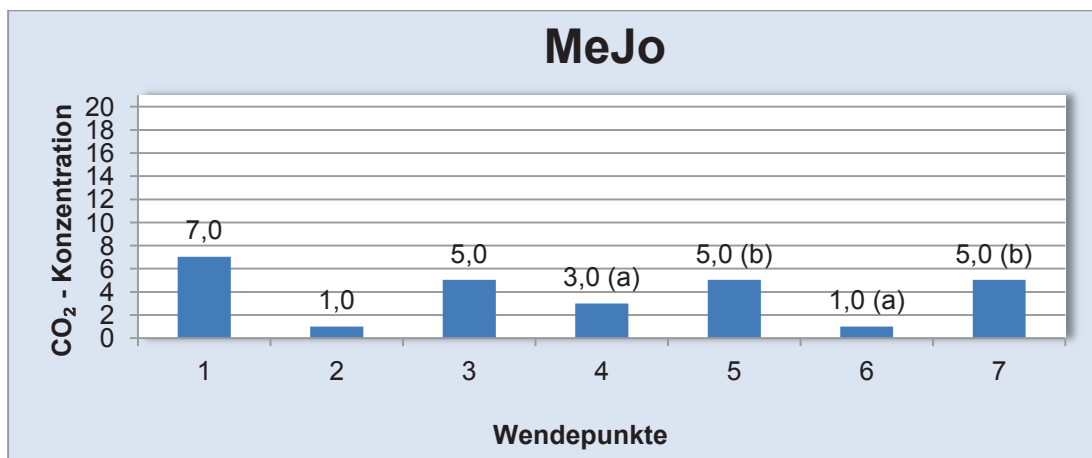


Abb. 99: Wendepunkte für MeJo bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 3,5 Vol.-% CO₂.

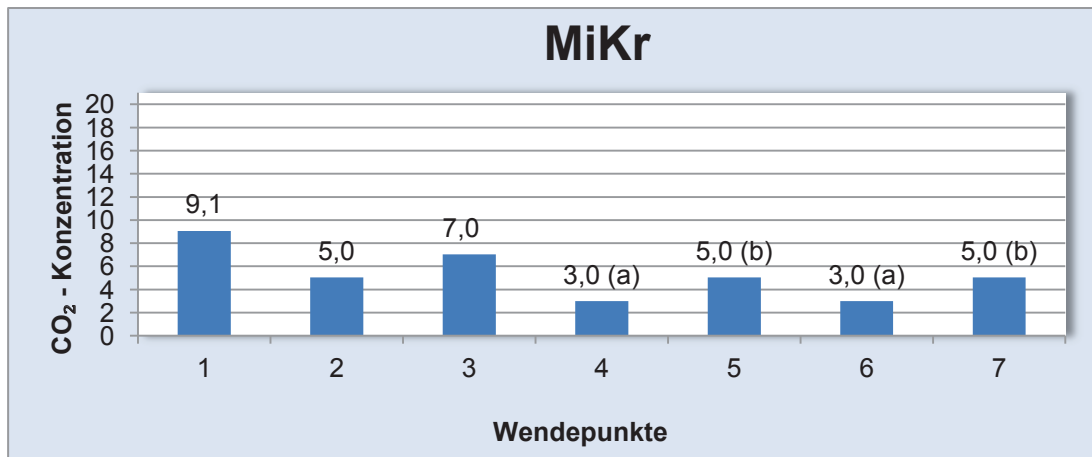


Abb. 100: Wendepunkte für MiKr bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

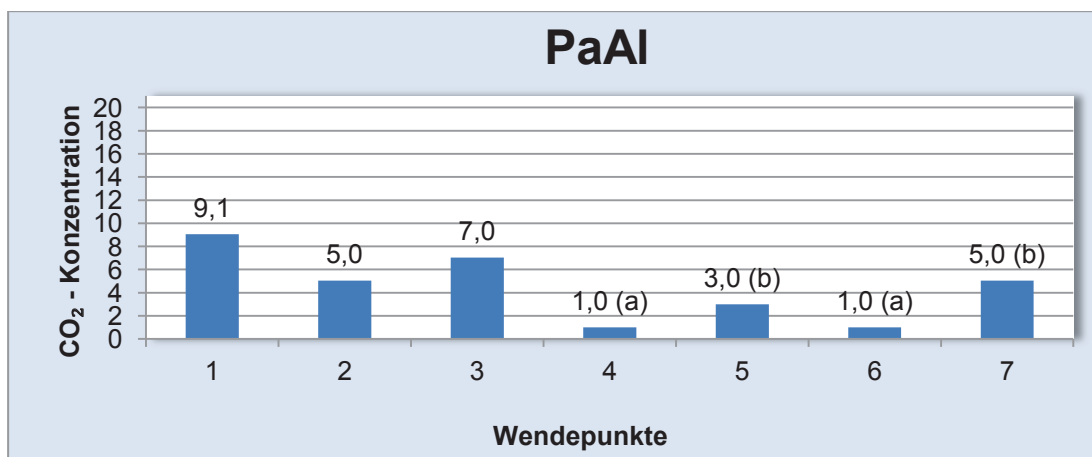


Abb. 101: Wendepunkte für PaAl bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 2,5 Vol.-% CO₂.

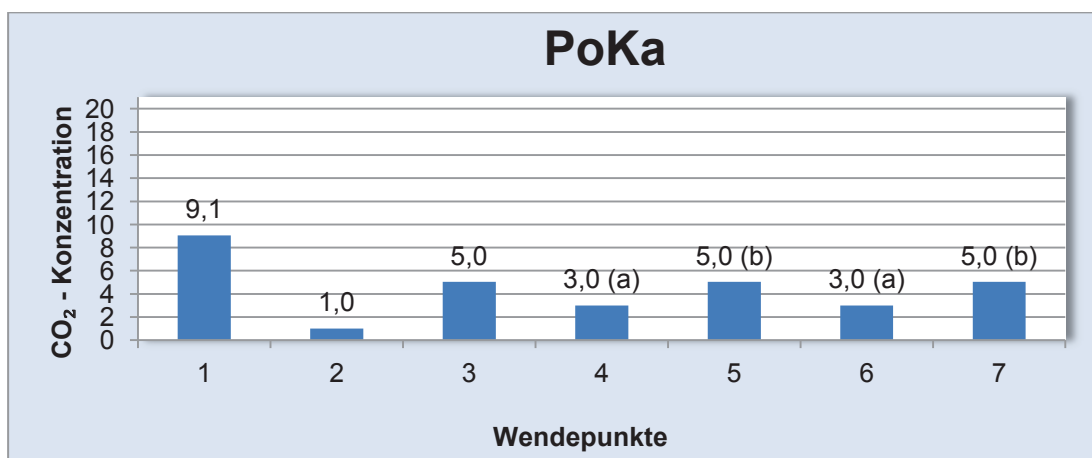


Abb. 102: Wendepunkte für PoKa bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 4,0 Vol.-% CO₂.

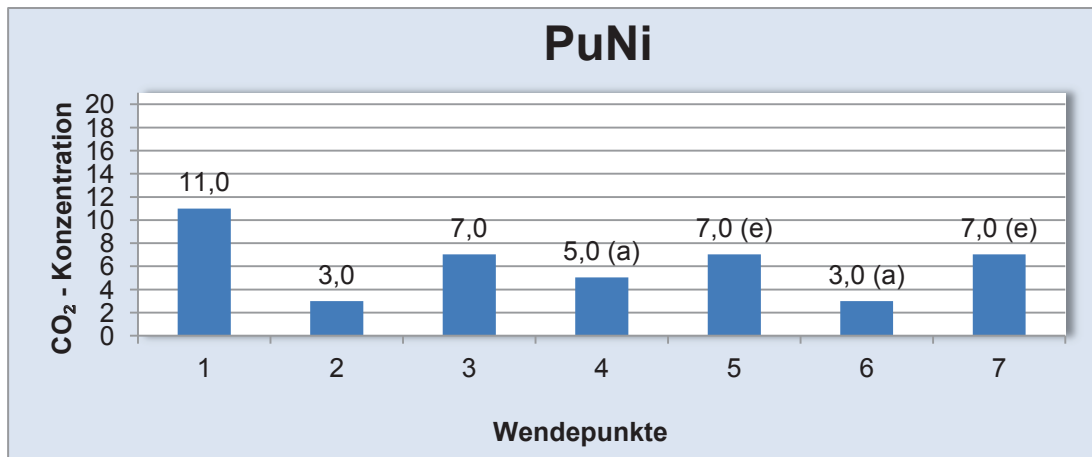


Abb. 103: Wendepunkte für PuNi bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 5,5 Vol.-% CO₂.

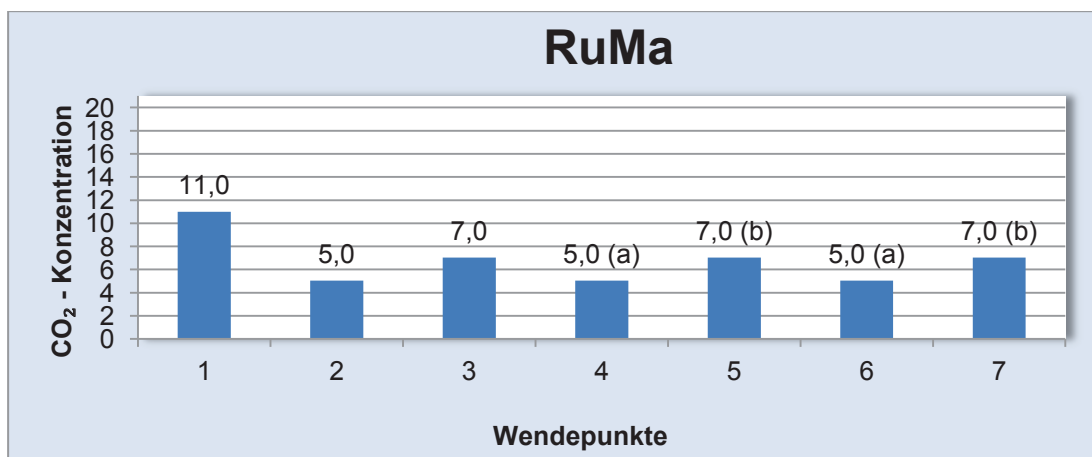


Abb. 104: Wendepunkte für RuMa bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 6,0 Vol.-% CO₂.

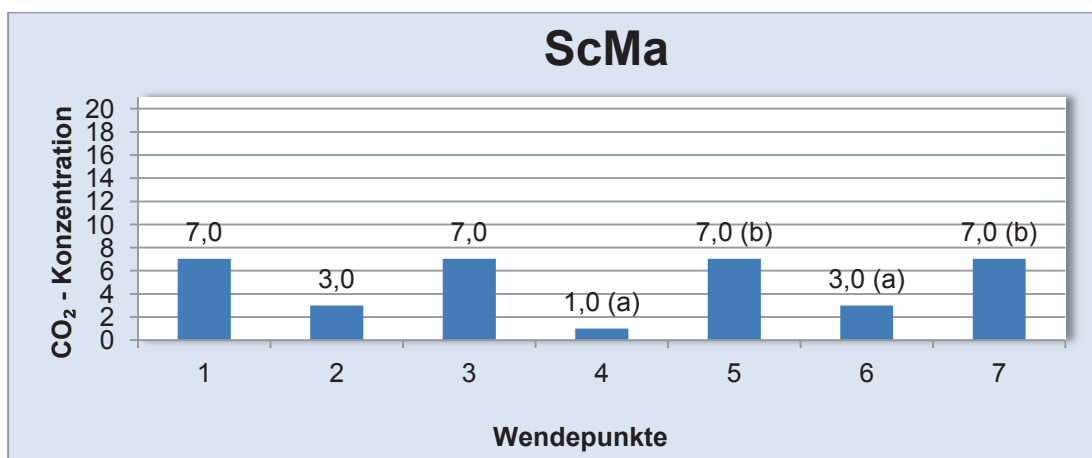


Abb. 105: Wendepunkte für ScMa bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 4,5 Vol.-% CO₂.

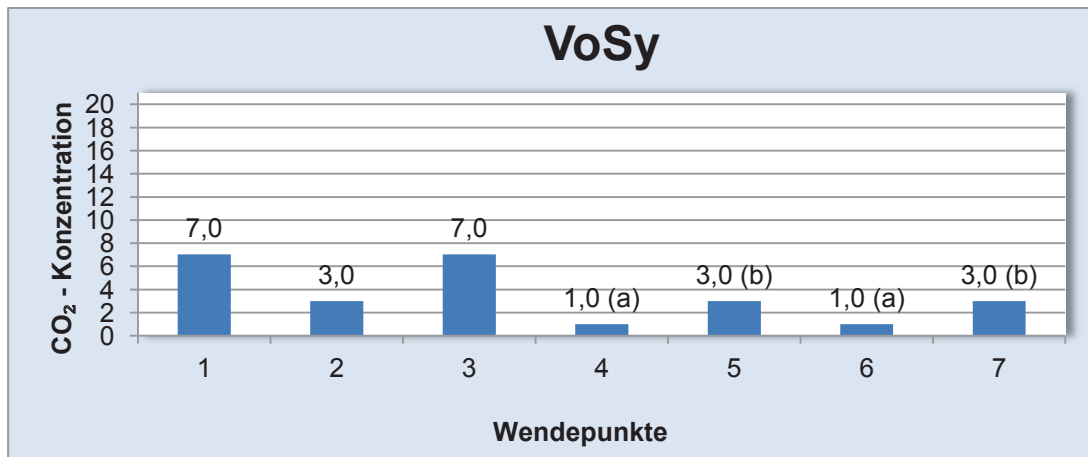


Abb. 106: Wendepunkte für VoSy bei retronasaler Reizung bei Mundatmung

Die Schwelle liegt bei 2,0 Vol.-% CO₂.

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

	Proband	OSNA	OSMA	RSNA	RSMA
1	BaAd	2,5	2,0	6,0	3,5
2	BrAn	5,0	3,0	3,0	*floor Effekt
3	BeLi	*13,3	4,5	3,5	4,0
4	DiSt	*floor Effekt	2,0	4,0	3,0
5	FiSe	2,0	2,5	2,5	4,0
6	FiJa	6,5	6,5	5,0	4,0
7	GeKa	5,0	2,0	*starker Niesreiz	*starker Niesreiz
8	HeDi	7,0	5,5	2,5	4,0
9	HeSa	5,0	5,0	3,5	6,0
10	ImAr	7,0	6,0	6,0	3,5
11	KlAn	4,0	4,5	4,0	4,0
12	KöSv	6,0	5,0	3,5	2,5
13	KrSt	3,0	4,0	2,5	2,0
14	KuDi	6,5	4,5	4,0	4,5
15	MeJo	5,0	4,0	3,0	3,5
16	MiKr	3,5	6,0	6,5	4,0
17	PaAl	4,0	4,0	3,5	2,5
18	PoKa	6,0	3,5	4,5	4,0
19	PuNi	4,0	7,0	5,5	5,5
20	RuMa	3,0	3,0	5,5	6,0
21	ScMa	8,4	7,6	5,0	4,5
22	ScCa	7,0	*veloph. Verschl.n.mögl.	5,5	*veloph. Verschl.n.mögl.
23	SeNi	8,0	6,0	*starker Niesreiz	*starker Niesreiz
24	VoSy	6,5	4,5	3,5	2,0

Tab. 7: Wahrnehmungsschwellen bei den einzelnen Teilversuchen in Vol.-% CO₂; die mit * gekennzeichneten Werte werden nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen

Tabelle 7 zeigt die Wahrnehmungsschwellen aller Probanden bei den verschiedenen Teilversuchen. Starker Niesreiz bzw. mangelhafter velopharyngealer Verschluss haben einen Versuchsabbruch zur Folge. Wahrnehmung von Kohlendioxidkonzentrationen von 1,0 Vol.-% zweimal hintereinander wird als „floor Effekt“ definiert. Diese Probanden können bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt werden.

Bei der statistischen Auswertung mittels des Gemischten Modells stellt sich heraus, dass die Reizart einen signifikanten Einfluss auf die Wahrnehmungsschwelle hat ($F = 8,251$; $p = 0,006$). Die Wahrnehmungsschwellen während der retronasalen Stimulation sind niedriger als jene während orthonasaler Reizung (Tab. 8). Die Atmung, sowie die Interaktion zwischen Atmung und Art der Stimulation haben hingegen keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis ($F = 3,668$; $p = 0,060$ bzw. $F = 0,423$; $p = 0,518$). Die geschätzten Mittelwerte für retronasale bzw. orthonasale Atmung betragen 4,1 bzw. 4,9 Vol.-% CO₂ (Tab. 8).

	OSNA	OSMA	RSNA	RSMA
Mittelwert (Vol.-%)	5,3	4,5	4,3	3,9
Standardabweichung	1,8	1,6	1,3	1,2
Minimum	2,0	2,0	2,5	2,0
orthonasale Stimulation (OS)		retronasale Stimulation (RS)		
Mittelwert (Vol.-%)	4,9		4,1	
Standardabweichung	0,25		0,26	

Tab. 8: Mittelwerte der CO₂-Wahrnehmungsschwellen in Vol.-%

Bei Anwendung des t-Testes auf die verschiedenen Testpositionen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (Tab 9).

	n	Mittelwert (Vol.-%)	Standardabweichung (Vol.-%)	Min. (Vol.-%)	Max. (Vol.-%)	OSMA	RSNA	RSMA
OSNA	22	5,3	1,8	2,0	8,4	0,109	0,095	0,050
OSMA	23	4,5	1,6	2,0	7,6		0,334	0,071
RSNA	22	4,3	1,3	2,5	6,5			0,262
RSMA	20	3,9	1,2	2,0	6,0			

Tab. 9: p-Werte bei Vergleich der Testpositionen mit dem t-Test

Die Empfindungen der Probanden bei den Wendepunkten fünf und sieben sind in Tabelle 10 aufgelistet. Die Probanden geben jeweils beim fünften und siebten Wendepunkt dieselbe Empfindung an. Da die Probanden beim vierten und sechsten Wendepunkt den Reiz nicht wahrnehmen, sind die beschriebenen Empfindungen hier nicht aufgeführt.

Empfindung	Anzahl der Probanden beim entsprechenden Versuchsteil			
	OSNA	OSMA	RSNA	RSMA
b (kribbeln)	11	16	14	15
c (leicht sauer)	0	0	0	0
d (brennen)	1	1	1	1
e (stechen)	7	5	4	2
f (perlendes Gefühl)	5	4	3	4

Tab. 10: Empfindungen der Probanden bei den Wendepunkten fünf und sieben; Die Zahl der hier aufgeführten Empfindungen unterscheidet sich von der Zahl der im jeweiligen Versuchsteil untersuchten Probanden, da einige Probanden nicht nur eine Empfindung angeben. Bei OSNA wird auch die Empfindung des Probanden BeLi (Wahrnehmungsschwelle: 13,3 Vol.-%) mit in die Tabelle einbezogen, obwohl der Schwellenwert nicht für die statistische Berechnung verwendet wird.

Bei orthonasaler Reizung bei Nasenatmung gibt ein Proband beim fünften Wendepunkt sowohl ein „Kribbeln“, als auch ein „perlendes“ Gefühl an. Bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung gibt ein Proband beim fünften Wendepunkt ein „Kribbeln“, beim siebten Wendepunkt ein „Stechen“ an, ein weiterer Proband gibt beim fünften ein „Stechen“, beim siebten ein „Kribbeln“ an und ein dritter Proband gibt beim fünften Wendepunkt ein „Kribbeln“ und beim siebten ein „perlendes“ Gefühl an. Bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung finden sich keine unterschiedlichen Angaben zwischen fünftem und siebtem Wendepunkt. Bei retronasaler Reizung bei Mundatmung geben zwei Probanden beim fünften Wendepunkt sowohl ein „Kribbeln“, als auch einen „perlenden Effekt“, beim siebten Wendepunkt nur ein „Kribbeln“ an.

6 Diskussion

6.1 Vergleich der Wahrnehmungsschwelle mit bisherigen Arbeiten zur Bestimmung der CO₂-Wahrnehmungsschwelle

Im Ergebnis zeigt sich eine mittlere Wahrnehmungsschwelle von 5,3 Vol.-% CO₂ bei orthonasaler Reizung und Nasenatmung. Im Vergleich zu anderen Studien scheint dieser Wert sehr gering (Thürauf et al. 2002: 20.6 ± 9.6 Vol.-%, Andersson et al. 2009: 20.6 ± 8.5 Vol.-%, Frasnelli et al. 2010: 12.5 ± 0.5 Vol.-%). Dieser Unterschied beruht jedoch auf den methodologischen Unterschieden, die in den verschiedenen Studien angewandt werden. In der neuesten dieser Studien wird unter Verwendung der Staircase-Methode die Wahrnehmungsschwelle von 48 jungen gesunden Probanden ermittelt (Frasnelli et al. 2010). Es werden jedoch keine „blanks“ unter die Reize gemischt. Die niedrigste Konzentration beträgt 10 Vol.-% CO₂. Einige Probanden nehmen diese Anfangskonzentration bereits wahr. Bei der statistischen Auswertung wird diesen Versuchsteilnehmern der Wert „1“ zugeordnet. Die korrekte Wahrnehmungsschwelle sollte aufgrund dieser „floor Effekte“ geringer sein. Die Autoren erwähnten keine Reizdauer in ihrer Arbeit. Ein Anstieg der Reizdauer führt jedoch bei gleichbleibender überschwelliger Konzentration zu größeren Intensitätsschätzungen (Cometto-Muniz und Cain 1984). Dies wurde von Wise et al. (2004) für schwelennahe CO₂- Reize bestätigt.

Thürauf et al. (2002) finden in ihrer Arbeit eine mittlere Wahrnehmungsschwelle von $20,6 \pm 9,6$ Vol.-% CO₂ und beschreiben diese als überraschend niedrig. Der Versuchsaufbau ist ähnlich zu dem in dieser Arbeit. Die CO₂- Konzentrationen werden den Probanden in aufsteigender Reihenfolge mittels eines Olfaktometers dargeboten, die Reizdauer beträgt 1s, das Interstimulusintervall liegt bei 40s. Die Probanden bekommen drei Reize, zwei blanks und einen Reiz mit CO₂, angeboten und müssen den erkennen, der den Reizstoff enthält. Der Unterschied zur vorliegenden Studie besteht in der Definition der Schwelle. Die Schwelle ist bei Thürauf dann erreicht, wenn die Probanden den CO₂-Reiz dreimal in Folge richtig von den blanks unterscheiden können. Der niedrigste dieser drei Werte wird als Wahrnehmungsschwelle definiert (Ascending Method of Limits, AML-Methode). Im Gegensatz dazu wird die Wahrnehmungsschwelle in der vorliegenden Studie mit der Staircase-Methode bestimmt. Linschoten et al. stellen in einer Studie fest, dass die Wahrnehmungsschwelle höher ist, wenn sie mit der AML-Methode bestimmt wird und raten

davon ab, die AML-Methode für die Schwellenbestimmung zu benutzen (Linschoten et al. 2001). Dabei gilt die Wahrnehmungsschwelle bei Linschoten et al. erst dann als erreicht, wenn die Probanden den Reiz fünfmal hintereinander richtig erkennen, im Gegensatz zu Thürauf et al. (2002), bei dem die Probanden den Reiz nur dreimal infolge erkennen müssen. Doty et al. stellt beim Vergleich von zehn Riechtests fest, dass mit der AML-Methode ermittelte Wahrnehmungsschwellen weniger verlässlich sind also solche, die mit der Staircase-Methode ermittelt werden (Doty et al. 1995).

Andersson et al. finden in ihrer Arbeit ebenfalls eine Wahrnehmungsschwelle von $20,6 \pm 8,5$ Vol.-% CO₂. Die Reizdauer beträgt hierbei 200 ms und die Schwelle wird mithilfe der AML-Methode bestimmt. Im Gegensatz zu Thürauf et al. (2002) ist die Schwelle jedoch erst dann erreicht, wenn die Probanden den Reiz fünfmal hintereinander erkennen (Andersson et al. 2009). Die von Andersson et al. ermittelte Schwelle korreliert gut mit der anderer Arbeiten (Frasnelli et al 2006 a). Wie im Kapitel 6.2 genauer erläutert, ist die von Andersson ermittelte Schwelle fast viermal höher als die mittlere Wahrnehmungsschwelle in unserer Studie. Die Reizdauer beträgt nur ein Fünftel (1000 ms vs. 200 ms; Wahrnehmungsschwelle: 5,3 Vol.-% vs. 20,6 Vol.-% CO₂). Die annähernd lineare Beziehung zwischen Reizdauer und überschwelligen CO₂-Konzentrationen in Bezug auf die subjektiven Angaben der Probanden scheint somit auch für schwellennahe CO₂-Konzentrationen zu gelten.

6.2 Linearität zwischen Reizdauer und Wahrnehmungsschwelle

Frasnelli et al. berichten, dass ein linearer Anstieg sowohl der Reizdauer, als auch der Konzentration des Reizstoffes zu einem linearen Anstieg der Probandenangaben bezüglich der Reizintensität führt (Frasnelli et al. 2003). Bei der Untersuchung variiert die Reizdauer zwischen 100 und 300 ms und die Konzentrationen zwischen 45 und 65 Vol.-% CO₂. Die Probanden beurteilen die Intensität der Reize auf einer visuellen Analogskala. Die Gruppe um Frasnelli schlussfolgert daraus, dass ein linearer Zusammenhang zwischen der Konzentration, bei der ein Reiz von einem Probanden wahrgenommen wird und der Reizdauer besteht. Die Reizdauer bei Andersson et al. (2009) beträgt 20 % der in unserer Studie verwendeten Reizdauer. Die Wahrnehmungsschwellen in dieser Studie sind jedoch nicht ganz fünfmal niedriger (Reizdauer: 1000 ms im Vergleich zu 200 ms, Wahrnehmungsschwellen: 5,3 Vol.-% im Vergleich zu 20,6 Vol.-%). Eine Studie von Wise et al. (2004) bestätigt, dass die Beziehung

zwischen Reizdauer und Wahrnehmungsschwelle nicht ganz linear ist. Sie finden in ihrer Studie, dass ein zweifacher Anstieg der Reizdauer nicht zu einer Halbierung der Wahrnehmungsschwelle führt, sondern die Wahrnehmungsschwelle etwas mehr als 50% ist. Wise et al. (2004) berichten zusätzlich, dass eine Reizdauer unter 2000 ms nicht zu einer Wahrnehmung von CO₂ führt, wenn die CO₂-Konzentration unter 10 Vol.-% liegt. In unserer Studie weist nur ein Proband bei orthonasaler Reizung eine Wahrnehmungsschwelle über 10 Vol.-% auf (13,3 Vol.-%). Im Gegensatz dazu zeigt sich bei fünf der 24 Probanden in unserer Studie bei derselben Versuchsanordnung eine Wahrnehmungsschwelle unter 4 Vol.-% (2,0-3,3 Vol.-%). Bei drei weiteren Probanden liegt die Schwelle bei 4,0 Vol.-% CO₂. Den Grund für diese Diskrepanz sehen wir darin, dass Wise et al. (2004) in ihrer Studie nur drei Probanden testen. Auch in unserer Studie tritt bei einem Probanden bei OSNA eine Schwelle von 13,3 Vol.-% auf. Da bei diesem Probanden bei den Versuchen OSMA, RSNA und RSMA wesentlich niedrigere Schwellen festgestellt wurden als bei OSNA, gehen wir davon aus, dass es sich um einen Einzelfall handelt. Aus zeitlichen Gründen konnte bei diesem Probanden keine zweite Messung der orthonasalen Schwelle bei Nasenatmung zum Vergleich mit dem vorliegenden Wert durchgeführt werden.

6.3 Diskussion der Versuchsdurchführung

Der Einfluss des Interstimulusintervalls auf die Amplitude und Latenz des ERP (Event-Related Potential) wird von Hummel et al. in einer Studie untersucht. Als Interstimulusintervalle werden 10, 20, 30, 40, 60 und 90 s gewählt. Die Probanden müssen die dargebotenen Reize im Rahmen der Untersuchung auf deren Intensität hin bewerten. Als Bezugsreiz dient dabei ein Reiz mit einer Konzentration von 52 Vol.-% CO₂, der für 200 ms dargeboten wird. Die Probanden beurteilen die Reize bei einem Interstimulus von 40 s mit einer Intensität von 85,4 Vol.-%. Lediglich beim Interstimulusintervall von 90 s sind die angegebenen Intensitäten größer. Sie liegen bei 94,8%. Bei einem ISI von 30 s geben die Teilnehmer die Intensität nur noch mit 81,3% an (Hummel und Kobal 1998). Das von uns benutzte ISI von 40 Sekunden wird aus pragmatischen Gründen gewählt. Zum einen sind 40 s ein übliches Intervall in der Klinik bei der Ableitung der überschweligen ERPs, zum anderen beträgt das ISI bei der Bestimmung der subjektiven olfaktorischen Wahrnehmungsschwelle mithilfe der Sniffin' Sticks ebenfalls bis zu 40 Sekunden.

Im Bereich um die Wahrnehmungsschwelle sind solch lange ISI offensichtlich nicht notwendig. Die Schwellenwerte unterscheiden sich nicht bei bis zu 25-minütiger (Mundatmung) und 2-sekündiger (Inspirationszeit bei Nasenatmung) nasaler Abwesenheit von 4 Vol.-% CO₂.

Ein weiterer Unterschied zwischen der Arbeit von Heilmann und Hummel und der hier vorliegenden Arbeit besteht darin, dass in ersterer der Polyethylenschlauch für die retronasale Reizung gleich zu Beginn des Versuches eingeführt wird (Heilmann und Hummel 2004). In der vorliegenden Studie wird der Schlauch für die retronasale Reizung erst eingeführt, nachdem die Versuchsteile, bei denen der Reiz von orthonasal gegeben wird, beendet waren. Dies hat den Vorteil, dass die Bestimmung der orthonasalen Wahrnehmungsschwelle nicht durch mechanische Reizung des Polyethylenschlauchs, der bis über den weichen Gaumen vorgeschoben wird, beeinträchtigt wird. Des Weiteren würde ein Verweilen des Schlauches von etwa zwei Stunden eine nicht zu vernachlässigende Belastung der Probanden und der Nasenschleimhaut darstellen. Man kann davon ausgehen, dass die Ausfallquote aufgrund mechanischer Reizung und folgendem starkem Niesreiz weiter ansteigen würde.

Die Versuche werden stets in der gleichen Reihenfolge durchgeführt, beginnend mit orthonasaler Reizung bei Nasenatmung und endend mit retronasaler Reizung bei Mundatmung. Bei Vergleich der mittleren Wahrnehmungsschwelle OSNA mit RSMA fällt unter Berücksichtigung der α -Adjustierung auf 0,01 (0,05/6) kein signifikanter Unterschied auf ($p = 0,050$). Albrecht et al. testen in einer Studie dreimal in Folge die Butanolschwelle mithilfe der Sniffin' Sticks (Albrecht et al. 2008). Zwischen den einzelnen Schwellenwerten kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Messungen werden zu drei Zeiten durchgeführt ($T_1 = 0$ min, $T_2 = 35$ min und $T_3 = 105$ min) und dauern jeweils 10-15 Minuten. Im Gegensatz zur Studie von Albrecht et al. wird bei den Probanden im vorliegenden Versuch die Schwelle viermal hintereinander bestimmt. Die Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle dauert etwa 20-30 Minuten. Die Bestimmung aller vier Schwellenwerte dauert somit ca. zwei Stunden ($T_1 = 0$ min, $T_2 = 30$ min, $T_3 = 60$ min, $T_4 = 90$ min). Da der Unterschied zwischen OSNA und RSMA nicht signifikant ist, kann man davon ausgehen, dass die immer gleiche Reihenfolge der Teilversuche keinen Einfluss auf die Wahrnehmungsschwellen hat.

Die Wahrnehmungsschwellen bei ortho- bzw. retronasaler Reizung bei Mund- sowie bei Nasenatmung zeigen keinen signifikanten Unterschied ($F = 3,668$; $p = 0,06$). Bei Mundatmung kommt die Nasenschleimhaut während des gesamten Versuchs nicht mit expiratorischem CO₂ in Kontakt. Die Probanden beginnen etwa fünf Minuten vor dem Versuchsbeginn mit der

Mundatmung. Am Ende des Versuchs haben die Versuchsteilnehmer insgesamt 25 Minuten durch den Mund geatmet. Man kann davon ausgehen, dass die Desensibilisierung der Nasenschleimhaut nach dieser Zeit stattgefunden hat. Bei Nasenatmung hingegen kommt die Schleimhaut regelmäßig bei jeder Expiration mit 4%igem CO₂ in Berührung. Die Wahrnehmungsschwellen weisen jedoch keine signifikante Differenz auf. Deshalb vermuten wir, dass die zwei Sekunden während der Inspiration ausreichen, um die Schleimhaut zu desensibilisieren.

6.4 Trigeminal Sensitivität bei Hyp- bzw. Anosmikern

In einer weiteren Studie zur Untersuchung der orthonasalen Wahrnehmungsschwelle von CO₂ werden die Schwellen von Normosmikern mit denen von Personen mit Riechstörungen verglichen, wobei sich für erstere eine Wahrnehmungsschwelle von $17,0 \pm 0,8$ Vol.-% und für letztere eine Schwelle von $21,0 \pm 0,9$ Vol.-% ergibt (Frasnelli et al. 2006 a). Die Reizung erfolgt mit dem Olfaktometer Om6b intranasal und die Schwelle wird mithilfe der Staircase-Methode bestimmt. Aus technischen Gründen wurden jedoch keine blanks unter die Reize gemischt. Die Probanden müssen lediglich angeben, ob sie einen Reiz wahrnehmen oder nicht. Die Autoren machen keine Angaben über die Reizdauer. Ein Zusammenhang zwischen der Wahrnehmungsschwelle und der Reizdauer kann deshalb an dieser Stelle nicht diskutiert werden. In der vorliegenden Studie wird je ein Reiz mit zwei blanks kombiniert. Die Probanden haben also bei jedem Triplet die Möglichkeit die drei angebotenen Reize zu vergleichen und den, der sich anders anfühlt als „echten Reiz“ zu erkennen. Durch den Vergleich mit den beiden blanks ist es vermutlich leichter den CO₂-Reiz herauszufinden. In einer weiteren Studie findet dieselbe Forschungsgruppe eine Wahrnehmungsschwelle für Normosmiker von $12,5 \pm 0,5$ Vol.-%, für Probanden mit angeborener Anosmie eine Schwelle von $17,5 \pm 1,0$ Vol.-% und für Probanden mit posttraumatischer Beeinträchtigung des Riechvermögens eine Schwelle von $22 \pm 1,0$ Vol.-% (Frasnelli et al. 2009). Die Studien zeigen, dass eine Beeinträchtigung des Riechvermögens zu einer heraufgesetzten trigeminalen Schwelle führt.

6.5 Vergleich von ortho- mit retronasaler Wahrnehmungsschwelle

In der hier vorliegenden Studie sind die Wahrnehmungsschwellen bei orthonasaler Reizung signifikant höher als die Wahrnehmungsschwellen während retronasaler Reizung (Tab. 8). Die Atmung hat hingegen keinen Einfluss auf das Ergebnis. In der Literatur ist bisher keine Bestimmung der retronasalen CO₂-Wahrnehmungsschwelle bekannt. Der Vergleich von ortho- und retronasaler Wahrnehmungsschwelle mit nicht trigeminalen Duftstoffen wie Schokolade oder Lavendel zeigt, dass orthonasal applizierte Reize eine niedrigere Schwelle aufweisen (Heilmann und Hummel 2004). Feinste Veränderungen im Luftstrom in der Region der Riechspalte werden für die unterschiedliche Wahrnehmung verantwortlich gemacht (Damm et al. 2003). Da die Nervenendigungen des N. trigeminus über die gesamte Nasenschleimhaut verteilt sind, spielen solche Änderungen des Luftflusses vermutlich keine Rolle bei den unterschiedlichen Wahrnehmungsschwellen.

Scheibe et al. untersuchen den Einfluss schmerzhafter Reize auf verschiedene Regionen der Nasenschleimhaut, indem sie negative Schleimhautpotentiale (NMPs) bei CO₂-Reizen von 60 Vol.-% an verschiedenen Stellen der Nasenschleimhaut ableiten (Scheibe et al. 2006; Scheibe et al. 2008). Die Reizgabe erfolgt hierzu intranasal. Die intranasalen CO₂-Konzentrationen werden an der Riechspalte, dem Septum und der mittleren Nasenmuschel gemessen. Obwohl keine unterschiedlichen Konzentrationen an den verschiedenen Stellen festgestellt werden, können in der vorderen Region der Nase höhere Potentiale abgeleitet werden als in der hinteren Region. Die Autoren folgern daraus, dass die vordere Region für schmerzhaft Reize empfindlicher ist als die hintere Nasenregion. Die Autoren beschreiben jedoch nicht, ob die Probanden den Kohlendioxidreiz auch am stärksten im vorderen Teil der Nase wahrnehmen. Sie erklären die höhere Sensibilität im vorderen Bereich der Nase mit der Wächterfunktion der Nase gegenüber toxischen Reizen. Die CO₂-Konzentrationen bei unserer Versuchsanordnung sind jedoch viel geringer. Wir vermuten, dass der vordere Teil der Nase zuerst hohe Konzentrationen wahrnimmt und der hintere Teil der Nase zuerst geringere Konzentrationen wahrnimmt. Die weiter dorsal gelegene Schleimhaut stellt somit eine zweite Verteidigungslinie für Reize etwas oberhalb der Wahrnehmungsschwelle dar. Der N. glossopharyngeus könnte diesbezüglich eine wichtige Rolle spielen. Sein Innervationsgebiet erstreckt sich auch in den Nasopharynx hinein. Im Bereich des Oropharynx, der ebenfalls vom N. glossopharyngeus versorgt wird, verursachen schwache Capsaicin-Lösungen eine stärkere Irritation als im Bereich der vom Trigeminus innervierten Mundschleimhaut (Rentmeister-Bryant und Green 1997). Eine Studie bzgl. der Wahrnehmungsschwellen in der Mundhöhle

bzw. des Oropharynx steht noch aus. Die größere Sensibilität für leicht überschwellige CO₂-Reize im Bereich des Nasopharynx könnte eine Rolle für das genüssliche Trinken von kohlendioxidhaltigen Getränken spielen.

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Repiratorisches Epithel.....	8
Abb. 2: Olfaktorisches Epithel.....	8
Abb. 3: cAMP-Kaskade (modifiziert nach Albrecht und Wiesmann 2006).....	11
Abb. 4: Altersverteilung.....	19
Abb. 5: Geschlechtsverteilung.....	19
Abb. 6: Schaltstück, Interstimulusintervall.....	20
Abb. 7: Schaltstück, Reizintervall.....	21
Abb. 8: chemische Strukturformel von Kohlendioxid.....	23
Abb. 9a: Hauptfenster des Programms OM2s.....	26
Abb. 9b: Olfaktometeranzeige und Anzeige des Massenflussreglers.....	26
Abb. 10: Bereich der Ventile und Schieberegler für die Massenflussregler	27
Abb.11: Versuchsaufbau im Riechkeller der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der FSU Jena.....	28
Abb. 12: Position des Olfaktometerschlauchs bei orthonasaler (links) und retronasaler (rechts) Stimulation. Der Luftstrom ist als gestrichelte Linie dargestellt. Bei orthonasaler Reizung ist das Gaumensegel offen, sodass die Luft durch den Mund entweichen kann. Bei retronasaler Stimulation wird das Gaumensegel geschlossen. Die Luft strömt von hinten nach vorne durch die Nase.....	30
Abb. 13: Nasenatmung.....	31
Abb. 14: vergrößerter Atemkomplex.....	31
Abb. 15: Nasenatmung, Luft auf Kommando angehalten.....	32
Abb. 16: Mundatmung, rechtes Nasenloch zugehalten.....	32
Abb. 17: Luft angehalten, Reizung orthonasal, weicher Gaumen zu.....	32
Abb. 18: Probandin während der Versuchsdurchführung: links: retronasale Reizung; rechts: orthonasale Reizung.....	36
Abb. 19: Wendepunkte für BaAd orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	42
Abb. 20: Wendepunkte für BeLi orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	42
Abb. 21: Wendepunkte für BrAn orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	42
Abb. 22: Wendepunkte für FiSe orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	43
Abb. 23: Wendepunkte für FiJa orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	43
Abb. 24: Wendepunkte für GeKa orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	43
Abb. 25: Wendepunkte für HeDi orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	44

Abb. 26: Wendepunkte für HeSa orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	44
Abb. 27: Wendepunkte für ImAr orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	44
Abb. 28: Wendepunkte für KlAn orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	45
Abb. 29: Wendepunkte für KöSv orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	45
Abb. 30: Wendepunkte für KrSt orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	45
Abb. 31: Wendepunkte für KuDi orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	46
Abb. 32: Wendepunkte für MeJo orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	46
Abb. 33: Wendepunkte für MiKr orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	46
Abb. 34: Wendepunkte für PaAl orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	47
Abb. 35: Wendepunkte für PoKa orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	47
Abb. 36: Wendepunkte für PuNi orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	47
Abb. 37: Wendepunkte für RuMa orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	48
Abb. 38: Wendepunkte für ScMa orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	48
Abb. 39: Wendepunkte für ScCa orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	48
Abb. 40: Wendepunkte für SeNi orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	49
Abb. 41: Wendepunkte für VoSy orthonasaler Reizung bei Nasenatmung.....	49
Abb. 42: Wendepunkte für BaAd bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	50
Abb. 43: Wendepunkte für BeLi bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	50
Abb. 44: Wendepunkte für BrAn bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	50
Abb. 45: Wendepunkte für DiSt bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	51
Abb. 46: Wendepunkte für FiSe bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	51
Abb. 47: Wendepunkte für FiJa bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	51
Abb. 48: Wendepunkte für GeKa bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	52
Abb. 49: Wendepunkte für HeDi bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	52
Abb. 50: Wendepunkte für HeSa bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	52
Abb. 51: Wendepunkte für ImAr bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	53
Abb. 52: Wendepunkte für KlAn bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	53
Abb. 53: Wendepunkte für KöSv bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	53
Abb. 54: Wendepunkte für KrSt bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	54
Abb. 55: Wendepunkte für KuDi bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	54
Abb. 56: Wendepunkte für MeJo bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	54
Abb. 57: Wendepunkte für MiKr bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	55
Abb. 58: Wendepunkte für PaAl bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	55
Abb. 59: Wendepunkte für PoKa bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	55

Abb. 60: Wendepunkte für PuNi bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	56
Abb. 61: Wendepunkte für RuMa bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	56
Abb. 62: Wendepunkte für ScMa bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	56
Abb. 63: Wendepunkte für SeNi bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	57
Abb. 64: Wendepunkte für VoSy bei orthonasaler Reizung bei Mundatmung.....	57
Abb. 65: Wendepunkte für BaAd bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	58
Abb. 66: Wendepunkte für BeLi bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	58
Abb. 67: Wendepunkte für BrAn bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	58
Abb. 68: Wendepunkte für DiSt bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	59
Abb. 69: Wendepunkte für FiSe bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	59
Abb. 70: Wendepunkte für FiJa bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	59
Abb. 71: Wendepunkte für HeDi bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	60
Abb. 72: Wendepunkte für HeSa bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	60
Abb. 73: Wendepunkte für ImAr bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	60
Abb. 74: Wendepunkte für KlAn bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	61
Abb. 75: Wendepunkte für KöSv bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	61
Abb. 76: Wendepunkte für KrSt bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	61
Abb. 77: Wendepunkte für KuDi bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	62
Abb. 78: Wendepunkte für MeJo bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	62
Abb. 79: Wendepunkte für MiKr bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	62
Abb. 80: Wendepunkte für PaAl bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	63
Abb. 81: Wendepunkte für PoKa bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	63
Abb. 82: Wendepunkte für PuNi bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	63
Abb. 83: Wendepunkte für RuMa bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	64
Abb. 84: Wendepunkte für ScMa bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	64
Abb. 85: Wendepunkte für ScCa bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	64
Abb. 86: Wendepunkte für VoSy bei retronasaler Reizung bei Nasenatmung.....	65
Abb. 87: Wendepunkte für BaAd bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	65
Abb. 88: Wendepunkte für BeLi bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	66
Abb. 89: Wendepunkte für DiSt bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	66
Abb. 90: Wendepunkte für FiSe bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	66
Abb. 91: Wendepunkte für FiJa bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	67
Abb. 92: Wendepunkte für HeDi bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	67
Abb. 93: Wendepunkte für HeSa bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	67

Abb. 94: Wendepunkte für ImAr bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	68
Abb. 95: Wendepunkte für Kl.An bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	68
Abb. 96: Wendepunkte für KöSv bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	68
Abb. 97: Wendepunkte für KrSt bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	69
Abb. 98: Wendepunkte für KuDi bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	69
Abb. 99: Wendepunkte für MeJo bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	69
Abb. 100: Wendepunkte für MiKr bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	70
Abb. 101: Wendepunkte für PaAl bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	70
Abb. 102: Wendepunkte für PoKa bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	70
Abb. 103: Wendepunkte für PuNi bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	71
Abb. 104: Wendepunkte für RuMa bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	71
Abb. 105: Wendepunkte für ScMa bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	71
Abb. 106: Wendepunkte für VoSy bei retronasaler Reizung bei Mundatmung.....	72

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Mischungsverhältnisse Odorant (CO ₂) und Dilution.....	25
Tab. 2: CO ₂ - Konzentrationen berechnet und gemessen.....	28
Tab. 3: Versuchsprotokoll.....	34
Tab. 4: Ausgefülltes Versuchsprotokoll.....	39
Tab. 5: Ergebnisse der Explorativen Datenanalyse, einmal mit dem Probanden BeLi und einmal ohne den Probanden BeLi (Schwellenwert 13,3 Vol.-%).....	40
Tab. 6: Subjektive Empfindung der Probanden bei Kohlendioxidreizung; *: wenn ein Proband einen blank innerhalb eines Triplets als den CO ₂ - Reiz angibt, wird dies als „falsche Angabe“ gewertet.....	41
Tab. 7: Wahrnehmungsschwellen bei den einzelnen Teilversuchen in Vol.-%; die mit * gekennzeichneten Werte werden nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen.....	72
Tab. 8: Mittelwerte der Wahrnehmungsschwellen in Vol.-%.....	73
Tab. 9: Empfindungen der Probanden bei den Wendepunkten fünf und sieben; Die Zahl der hier aufgeführten Empfindungen unterscheidet sich von der Zahl der im jeweiligen Versuchsteil untersuchten Probanden, da einige Probanden nicht nur eine Empfindung angeben. Bei OSNA wird auch die Empfindung des Probanden BeLi (Wahrnehmungsschwelle: 13,3 Vol.-%) mit in die Tabelle einbezogen, obwohl der Schwellenwert nicht für die statistische Berechnung verwendet wird.....	73
Tab. 10: Empfindungen der Probanden bei den Wendepunkten fünf und sieben; Die Zahl der hier aufgeführten Empfindungen unterscheidet sich von der Zahl der im jeweiligen Versuchsteil untersuchten Probanden, da einige Probanden nicht nur eine Empfindung angeben. Bei OSNA wird auch die Empfindung des Probanden BeLi (Wahrnehmungsschwelle: 13,3 Vol.-%) mit in die Tabelle einbezogen, obwohl der Schwellenwert nicht für die statistische Berechnung verwendet wird.....	74

10 Literaturverzeichnis

Albrecht J, Wiesmann M. 2006.

Das olfaktorische System des Menschen.

Nervenarzt 2006, 77:931-939.

Albrecht J, Anzinger A, Kopietz R, Schöpf V, Kleemann AM, Pollatos O, Wiesmann M. 2008.

Test-retest reliability of the olfactory detection threshold test of the Sniffin' Sticks.

Chem. Senses, 33:461-467.

Andersson L, Nordin S, Millqvist E, Bende M. 2009.

On the relation between capsaicin sensitivity and responsiveness to CO₂: detection sensitivity and event-related brain potentials.

Int Arch Occup Environ Health, 82:285-290.

Cain WS, Rabin RD. 1989.

Comparability of two tests of olfactory functioning.

Chem. Senses, 14:479-485.

Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. 1988.

Evaluation of olfactory dysfunction in the connecticut chemosensory clinical research center.

Laryngoscope, 98:83-88.

Cain WS, Murphy C. 1980.

Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation.

Nature, 284:255-257.

Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. 1997.

The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway.

Nature, 389(6653):816-824.

Caterina MJ, Julius D. 2001.

The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway.

Annu. Rev. Neurosci., 24:487-517.

Chandrashekar J, Yarmolinsky D, von Buchholtz L, Oka Y, Sly W, Ryba NJP, Zuker CS. 2009.

The taste of carbonation.
Science, 326:443-445.

Chen X, Gallar J, Pozo MA, Bazea M, Belmonte C. 1995.

CO₂ stimulation of the cornea: a comparison between human sensation and nerve activity in polymodal nociceptive afferents of the cat.
European Journal of Neuroscience, 7:1154-1163.

Cometto-Muniz E, Cain WS. 1984.

Temporal integration of pungency.
Chem. Senses, 8:315-27.

Deems DA, Doty RL, Settle G. 1991.

Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the university of Pennsylvania smell and taste center.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg; 117:519-528

Doty RL. 2006.

Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic and workplace.
Int Arch Occup Environ Health, 79:268-282.

Doty RL, Brugger WPE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. 1978. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans.

Physiol. Behav., 20:175-185.

Doty RL, McKeown AD, Lee WW, Shaman P. 1995.

A study of the test- retest reliability of ten olfactory tests.
Chem. Senses, 20:645-656.

Fechner GT. 1860.

Elemente der Psychophysik. Leipzig: Breitkopf & Härtel

Finger TE, Böttger B, Hansen K, Anderson KT, Alimohammadi H, Silver WL. 2003.

Solitary chemoreceptor cells in the nasal cavity serve as sentinels of respiration.

Proc Natl Acad Sci U S A, 100(15):8981-6.

Finger TE, Getchell ML, Getchell TV, Kinnamon JC. 1990.

Affector and effector functions of peptidergic innervations of the nasal cavity.

In: Green BG, Mason JR, Kare MR, Hrsg.

Chemical Senses, Vol 2: Irritation. New York: Marcel Dekker Verlag, 1-20.

Frasnelli J, Lötsch J, Hummel T. 2003.

Event-related potentials to intranasal trigeminal stimuli change in relation to stimulus concentration and stimulus duration.

J Clin Neurophysiol, 20(1):80-6.

Frasnelli J, Schuster B, Hummel T. 2010.

Olfactory dysfunction affects thresholds to trigeminal chemosensory sensations.

Neurosci Lett, 468(3):259-63.

Frasnelli J, Schuster B, Zahnert T, Hummel T. 2006 a.

Chemosensory specific reduction of trigeminal sensitivity in subjects with olfactory dysfunction.

Neuroscience, 142:541-546.

Goldstein EB. 2002.

Wahrnehmungspsychologie. Heidelberg, Spektrum-Verlag.

Gudziol H, Förster G. 2002.

Zur Durchführung präoperativer Riechtests aus medicolegaler Sicht.

Laryngo-Rhino-Otol, 81:586-590.

Gudziol H, Wächter R. 2004.

Gibt es olfaktorisch evozierte Atemänderungen?

[Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

Hedén Blomqvist E, Brämerson A, Stjärne P, Nordin S. 2004.

Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies.

Rhinology, 42:189-194

Heilmann S, Hummel T. 2004.

A new method for comparing orthonasal and retronasal olfaction.

Behavior Neuroscience, 118(2):412-419.

Hofmann E. 2005.

Anatomie der Nase und der Nasennebenhöhlen im sagittalen Computertomogramm.

Klin Neuroradiol, 15:258-264.

Hu J, Zhong C, Ding C, Chi Q, Walz A, Mombaerts P, Matsunami H, Luo M. 2007.

Detection of near-atmospheric concentrations of CO₂ by an olfactory subsystem in the mouse.

Science, 317(5840):953-957.

Hummel T, Rosenheim K, Knecht M, Hielmann S, Mürbe D, Hüttenbrink KB. 1999.

Der gustatorische Riechtest in der Technik nach Güttich: Eine Überprüfung der klinischen Wertigkeit.

Laryngo-Rhino-Otol, 78:627-631.

Hummel T, Hähner A, Witt M, Landis BN. 2007 a.

Die Untersuchung des Riechvermögens.

HNO, 55:827-838.

Hummel T, Knecht M, Kobal G. 1996.

Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates.

Brain Research, 717:160-164.

Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007 b.

Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects.

Eur Arch Otorhinolaryngol, 264:237-243.

Hummel T, Kobal G. 1998.

Chemosensory event-related potentials to trigeminal stimuli change in relation to the interval between repetitive stimulation of the nasal mucosa.

Eur Arch Otorhinolaryngol, 256:16-21.

Hummel T, Mohammedian P, Marchl R, Kobal G, Lötsch J. 2003.

Pain in the trigeminal system: irritation of the nasal mucosa using short- and long-lasting stimuli.

International Journal of Psychophysiology, 47:147-158.

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997.

“Sniffin’Sticks“ : olfactory performance assessed by the combination testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold.

Chem. Senses, 22:39-52.

Jones N. 2001.

The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy.

Advanced Drug Delivery Reviews, 51:5-19.

Keiger CJH, Walker JC. 2000.

Individual variation in the expression profiles of nicotinic receptors in the olfactory bulb and trigeminal ganglion and identification of $\alpha 2$, $\alpha 6$, $\alpha 9$, and $\beta 3$ transcripts.

Biochemical Pharmacology, 59(3):233-240.

Kobal G. 1981.

Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns. [Electrophysiological investigations of the humansense of smell].

Stuttgart: Thieme Verlag.

Kobal G. 1985.

Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation.

Pain 22: 151- 163.

Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000.

Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds.

Eur Arch Otorhinolaryngol, 257:205-211.

Komai M and Bryant BP. 1993.

Acetazolamide specifically inhibits lingual trigeminal nerve responses to carbon dioxide.

Brain Res. 612, 122–129.

Lang J. 1989.

Clinical anatomy of the nose, nasal cavity and paranasal sinuses.

Stuttgart: Thieme Verlag.

Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. 2000.

Anterior distribution of human olfactory epithelium.

Laryngoscope, 110:417-21.

Lin W, Arellano J, Slotnick B, Restrepo D. 2004.

Odors detected by mice deficient in cyclic nucleotide-gated channel subunit A2 stimulate the main olfactory system.

J Neurosci., 24(14):3703-3710.

Lingueglia E, de Weille JR, Bassilana Fdr. 1997.

A modulatory subunit of acid sensing ion channels in brain and dorsal root ganglion cells.

Journal of Biological Chemistry; 272:29778- 29783.

Linschoten MR, Harvey LO Jr., Eller PM, Jafek BW. 2001.

Fast and accurate measurement of taste and smell thresholds using a maximum-likelihood adaptive staircase procedure.

Percept Psychophys, 63:1330-1347.

Liu L, Pugh W, Ma H, Simon SA. 1993.

Identification of acetylcholine receptors in adult rat trigeminal ganglion neurons.

Brain Research, 617(1):37-42.

Malnic B, Godfrey PA, Buck LB. 2004.

The human olfactory receptor gene family.

Proc Natl Acad Sci U S A, 101(8):2584-2589.

Malnic B, Hirono J, Sato T. 1999.

Combinatorial receptor codes for odors.

Cell, 96:713-723.

Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. 2001.

Impact of olfactory impairment on quality of life and disability.

Otolaryngol Head Neck Surg, 127: 497-503

Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K. 2002.

Pharmakologie und Toxikologie.

Dritte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 797-798

Ohishi H, Akazawa C, Shigemoto R, Nakanishi S, Mizuno N. 1995.

Distributions of the mRNAs for L-2-amino-4-phosphonobutyrate-sensitive metabotropic glutamate receptors, mGluR4 and mGluR7, in the rat brain.

J. Comp Neurol., 360:555-570.

Read EA. 1908.

A contribution to the knowledge of the olfactory apparatus in dog, cat and man.

Am J Anat. 8: 17-47

Roos A, Boron WF. 1981.

Intracellular pH.

Physiol. Rev, 61:296-434.

Santos DV, Reiter EV, DiNardo LJ, Costanzo RM. 2004.

Hazardous events associated with impaired olfactory function.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg., 130(3):317-319.

Scheibe M, Zahnert T, Hummel T. 2006.

Topographical differences in the trigeminal sensitivity of the human nasal mucosa.

NeuroReport, 17:1417-1420.

Scheibe M, van Thriel C, Hummel T. 2008.

Responses to trigeminal irritants at different locations of the human nasal mucosa.
Laryngoscope, 118(1):152-155.

Schmidt RF, Lang F, Thews G. 2005.

Physiologie des Menschen. 29. Auflage.
Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag.

Shohaku O, Juichi I, Iwao H. 1990.

The trigeminal sensory innervation to the middle ear, eustachian tube and pharynx: a study by the horseradish peroxidase tracer method.
Laryngoscope, 100(8):873-7

Shusterman D, Avila PC. 2003.

Real-time monitoring of nasal mucosal pH during carbon dioxide stimulation: implications for stimulus dynamics.
Chem. Senses 28: 595–601.

Silver WL, Finger TE. 2009.

The anatomical and electrophysiological basis of peripheral nasal trigeminal chemoreception.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1170:202-205.

Silver WL. 1991.

Physiological factors in nasal trigeminal chemoreception.
In: Green BG, Mason JR, Kare MR, Hrsg.
Chemical Senses: Irritation. Zweite Aufl. New York: Marcel Dekker Verlag, 21-37.

Silver WL, Clapp TR, Stone LM, Kinnamon SC. 2006.

TRPV1 receptors and nasal trigeminal chemesthesis.
Chem. Senses, 31(9):807-812.

Steen KH, Reeh PW, Anton F, Handwerker HO. 1992.

Protons selectively induce lasting excitation and sensitization to mechanical stimulation of nociceptors in rat skin, in vitro.
J Neurosci., 12(1):86-95.

Steen KH, Reeh PW. 1993.

Sustained graded pain and hyperalgesia from harmless experimental tissue acidosis in human skin.

Neurosci. Lett., 154:113-116.

Steen KH, Wegner H, Kreysel HW, Reeh PW. 1995.

The pH-release of rat cutaneous nociceptors correlates with extracellular wNaqx and is increased under amiloride, in vitro.

Soc. Neurosci., 21:648.

Stevens JC, Cain WS, Burke RJ. 1988.

Variability of olfactory thresholds.

Chem. Senses, 13:643-653.

Tahamiler R, Yener M, Canakcioglu S. 2009.

Detection of the nasal cycle in daily activity by remote evaluation of nasal sound.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 135(2):137-142.

Thürauf N, Günther M, Pauli E, Kobal G. 2002.

Sensitivity of the negative mucosal potential to the trigeminal target stimulus CO_2 .

Brain Research, 942:79-86.

Valman HB, Pearson JF. 1980.

What the fetus feels.

Br Med J., 280(6209):233-234.

von Brunn A. 1892.

Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der menschlichen Nasenhöhle.

Arch Mikr Anat. 39: 632-651

Waldmann R, Champigny G, Bassilana F. 1997.

A proton-gated cation channel involved in acid-sensing.

Nature, 386:173-177.

Welsch U. 2006.

Lehrbuch Histologie. Zweite Aufl.

München, Jena: Urban & Fischer Verlag

Wolfsberger M und Schnieper I. 1999.

Sniffin' Sticks®; Ein neues Instrument zur Geruchsprüfung im klinischen Alltag.

HNO, 47:629-636.

Xiang Z, Bo X, Burnstock G. 1998.

Localization of ATP-gated P2X receptor immunoreactivity in rat sensory and sympathetic ganglia.

Neurosci.Lett., 256:105-108.

Xiong GX, Li JF, Zhuang HW, Zhou XH, Zhan JM, Xu G.2010.

A comparative study on numerical simulation of the normal nasal airflow during periodic breathing and steady-state breathing.

Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 45(9):737-741.

11 Danksagung

Ein besonderer Dank gebührt meinem Mentor Prof. Dr. med. H. Gudziol für seine uneigennützige aufopfernde Bereitschaft mir immer und zu jeder Zeit bei den Versuchen und der Erstellung der Dissertation mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Bei Herrn Dr. med. Gottschall bedanke ich mich für seine Unterstützung bei der Messung der CO₂-Konzentrationen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Dr. Walther vom Institut für medizinische Statistik für seine hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Jena, 12. Februar 2011

Johannes Melzner

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Johannes Melzner

Wohnort: Doeberlstr. 11
92637 Weiden

Geboren am: 09. April 1984 in Weiden i. d. Opf.

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schul Ausbildung

09/1990 – 08/1994 Clausnitzer Schule Weiden

09/1994 – 07/2003 Kepler – Gymnasium Weiden

Zivildienst

08/2003 – 06/2004 Klinikum Weiden

Hochschulausbildung

10/2004 – 09/2005 Studium der Mathematik und Physik an der Universität Bayreuth

10/2005 – 12/2010 Studium der Zahnmedizin an der Universität Jena

01/2011 - Vorbereitungsassistent in freier Praxis in Schongau

Veröffentlichungen

Comparison of the Orthonasal and Retronasal Detection Threshold for Carbon Dioxide in Humans
In Chemical Senses (Accepted for publication on 30-Jan-2011)

Jena, 12. Februar 2011

13 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Herr Professor Dr. Hilmar Gudziol

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 12. Februar 2011

Johannes Melzner